

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

**VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA EN EL
DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA GOTA**

MADRID 2016

DIANA PEITEADO LOPEZ

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid



**VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO DE LA GOTA**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por:

Diana Peiteado López

Licenciada en Medicina, para optar al grado de Doctor

Por la Universidad Autónoma de Madrid

Director:

Dr. Eugenio de Miguel Mendieta

Septiembre 2016

D. EUGENIO DE MIGUEL MENDIETA, con DNI 02850126N, Doctor en Medicina

Facultativo especialista de área en Reumatología del Hospital Universitario La paz

Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Certifica que:

Doña **MARIA DIANA PEITEADO LOPEZ**, con DNI. 04845631Z, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA GOTA”, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su exposición y defensa como tesis doctoral.

Madrid a 13 de septiembre de 2016

Fdo. El director de tesis

D. EUGENIO DE MIGUEL MENDIETA

Agradecimientos

A quien debo dirigir en especial mis agradecimientos es al Dr. Eugenio de Miguel, director de la tesis, por ser el origen y motor de este trabajo, por su ayuda en el desarrollo en cada uno de los artículos científicos que lo forman, y por el impulso constante para continuar y concluir nuestra investigación. Pero además le tengo que agradecer su papel como profesor de mi formación, maestro en muchos aspectos de mi desarrollo como médico y reumatólogo, y especialmente como investigadora. En lo personal quiero destacar su cariño, cercanía y paciencia a lo largo de estos años que hemos compartido, que han convertido a “mi tutor de residentes” en amigo y gran compañero de trabajo.

Al Dr. Alejandro Villalba, por compartir las largas tardes de “gota” durante los tres años en las que evaluamos a los pacientes de la cohorte. Además de su ayuda y colaboración en el desarrollo de los trabajos presentados en congresos y revistas, y también por su paciencia y calidad como persona.

A mis jefes de servicio el Dr. Martín Mola y el Dr. Balsa que crean el espacio idóneo para la investigación y para alcanzar la máxima calidad en el trabajo.

A los pacientes que voluntariamente participaban, ayudándonos a conocer un poquito más de esta enfermedad.

Fuera del ámbito sanitario quiero agradecer a mis padres de los que me siento tan orgullosa y admiro, ejemplo difícil de alcanzar, para los que no existen propósitos imposibles.

Y a Rober, mi marido, por el apoyo y soporte, que ha permitido compaginar una vida profesional y familiar, y crear un entorno de felicidad que hacen que cualquier reto sea más fácil.

A todos, MUCHÍSIMAS GRACIAS

RESUMEN

RESUMEN DE LA TESIS

La gota es una de las artritis inflamatorias más frecuentes causadas por el depósito de cristales de urato en los tejidos. Su importancia radica en su elevada prevalencia, la morbilidad y discapacidad a nivel locomotor y la asociación con otras comorbilidades. El diagnóstico debe basarse en la demostración microscópica de cristales de urato monosódico (UMS). Sin embargo en los últimos años se empieza a evaluar la utilidad diagnóstica de distintas modalidades de imagen. Mediante ecografía, en la gota pueden observarse una serie de lesiones elementales como erosión, señal Doppler, y lesiones de depósito de cristales de UMS en distintos tejidos y cartílago. Al inicio de nuestro trabajo existían escasas publicaciones que describían algunas lesiones en regiones concretas, sin evaluaciones sistemáticas, datos de fiabilidad, factibilidad, y de sensibilidad al cambio.

OBJETIVO:

El objetivo de nuestra investigación fue demostrar la capacidad diagnóstica de la ecografía en pacientes con gota y su utilidad como herramienta de la monitorización

METODOLOGIA:

Se analizó una cohorte de pacientes con gota activa, confirmada mediante visualización microscópica de cristales de UMS. Durante dos años un reumatólogo realizó evaluaciones clínicas semestrales en las se pautó tratamiento según práctica clínica, y se recogieron los datos clínicos y de laboratorio. Un segundo reumatólogo, ciego a los datos clínicos, efectuó una extensa exploración ecográfica (16 articulaciones y 8 tendones) buscando la presencia de punteado, tofos, agregados, DC, erosiones y señal Doppler. Se analizó la prevalencia, localización y fiabilidad de las lesiones, y se elaboró un índice de exploración reducida. Para el estudio de sensibilidad al cambio se compararon los datos mediante la t Student, se calculó el mínimo cambio detectable, y se realizó un análisis de correlación de Pearson entre parámetros ecográficos, clínicos y de laboratorio. Para el estudio de la validez diagnóstica de la ecografía

en hiperuricemia asintomática se analizó la sensibilidad, especificidad, fiabilidad y valores predictivos positivo y negativo en una cohorte de pacientes con uricemia igual o mayor a 7mg/dl determinada en al menos dos ocasiones en los dos años previos, sin síntomas de gota. Los estudios fueron aprobados por el CEIC de nuestro hospital y todos los pacientes participantes firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS:

Se incluyen 29 pacientes con gota confirmada microscópicamente. El 93% eran hombres con edad media de 58 años (rango: 38– 75), duración de la enfermedad de 8.5 años (IQR: 2.7– 14) y uricemia media basal de 8.86 ± 1.72 mg/dl. En la exploración ecográfica la señal Doppler, los tofos (áreas hiperecoicas) y los agregados hiperecoicos fueron las lesiones más frecuentes. Los tofos en articulación y tendón aparecieron en el 97% y 79% de los pacientes con una mediana de 5 y 2 por paciente, respectivamente. El DC se demostró en el 69% con una mediana de 1. El 93% de los pacientes tuvieron al menos una lesión característica de gota (excluyendo erosiones y señal Doppler) en 1MTFs, y el mismo porcentaje en rodillas. Los tendones más afectados fueron los rotulianos en 62% de los pacientes. En el análisis de fiabilidad se observó una doble fuente de variabilidad, ya que los resultados dependían tanto del tipo de lesión ecográfica como de la región dónde se localizara dicha lesión. En general los resultados fueron excelentes para la visualización de la señal Doppler y buenos para el DC y tofos.

En el diseño de la exploración reducida analizando dos lesiones ecográficas típicas de gota (DC y tofo) en cuatro articulaciones (ambas rodillas y 1MTFs) se pudo diagnosticar al 97% de nuestra muestra. La duración media de la exploración fue de 6.14 ± 1.18 minutos.

La utilidad diagnóstica de la exploración reducida se evaluó en 26 pacientes con hiperuricemia asintomática. De ellos un 92% eran varones, con un urato medio de $8,5 \pm 0.7$ mg/dl. Utilizando la demostración de cristales como gold standard se determinó que la ecografía tenía una sensibilidad y especificidad del 100% y 88,2% respectivamente.

En el seguimiento durante 2 años un 62% alcanzaron niveles de uricemia <6 mg/dl a los 24 meses. El número de brotes, los niveles séricos de urato, la valoración global del paciente, el número de articulaciones dolorosas y tumefactas se redujeron de forma progresiva y significativa. Paralelamente se observa reducción de la señal Doppler de un score global de 4.4 ± 2.3 a 1.6 ± 1.5 ($p<0.001$); y del DC y los tofos de una media de 1.5 ± 1.2 y 4.13 ± 2.5 por paciente, respectivamente, a 0.4 ± 0.8 ($p<0.01$) y 3.1 ± 2.3 ($p<0.001$) Es destacable que a los dos años y a pesar de la mejoría clínica persiste un alto porcentaje de pacientes con señal Doppler (72%) y tofos en alguna localización (81%). Se observó correlación significativa entre el descenso de la uricemia y la reducción del DC con un r de 0.492 ($p=0.038$)

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo, realizado a lo largo de estos años, muestra que la exploración ecográfica e incluso un examen ecográfico rápido realizado en 4 articulaciones (rodillas y 1MTFs) buscando la presencia de tofos y DC es fiable, realizable, tiene validez de aspecto y contenido para el diagnóstico de gota. Lesiones ecográficas típicas de gota pueden encontrarse en pacientes con hiperuricemia asintomática permitiéndonos detectar un nuevo grupo de pacientes en fase preclínica con evidencia de daño tisular y de depósitos.

Además demostramos que la ecografía puede ser útil como herramienta de monitorización tanto de la actividad inflamatoria como de la carga de depósitos, es sensible al cambio y la reducción de depósitos se correlaciona con la reducción de ácido úrico. Un importante porcentaje de pacientes presenta tofos o señal Doppler tras dos años de tratamiento usual, a pesar de la mejoría clínica, lo que indica una disolución de los depósitos más lenta de lo esperable y una inflamación subclínica mantenida.

ÍNDICE

INDICE

RESUMEN	9
ÍNDICE.....	15
TABLA DE ABREVIATURAS	21
I. INTRODUCCIÓN	25
1 Epidemiología y fisiopatología de la gota.....	27
2 Clínica de la gota	29
3 Diagnóstico de la gota	31
3.1 Diagnóstico microscópico y criterios clínicos.....	31
3.2 La ecografía en el diagnóstico de la gota	33
4 Monitorización de la enfermedad.....	37
4.1 Monitorización clínica y analítica	37
4.2 La ecografía en la monitorización de la gota.....	38
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
III. MATERIAL Y MÉTODOS	45
1. Cohorte de pacientes con gota	47
1.1 Pacientes	47
1.2 Evaluación clínica	47
1.3 Evaluación ecográfica.....	48
1.4 Análisis de datos y estadística	50
2 Estudio de pacientes con hiperuricemia asintomática	54
2.1 Pacientes	54
2.2 Evaluación ecográfica.....	54
2.3 Análisis de datos y estadística	55

IV RESULTADOS	57
1: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ECOGRAFÍA EN GOTA	59
1.1 Antecedentes	59
1.2 Resultados clínicos y demográficos en la visita basal:	60
1.3 Frecuencia de las lesiones ecográficas.....	60
1.4 Localización de las lesiones	64
1.5 Fiabilidad	65
1.6 Factibilidad	68
1.7 Resumen de los hallazgos descriptivos	69
2. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA.....	71
2.1 Antecedentes	71
2.2 Características demográficas y resultado del examen microscópico de líquido articular	71
2.3 Resultados de la evaluación ecográfica.....	71
2.4 Validez diagnóstica de la ecografía en la hiperuricemia asintomática	72
2.5 Resumen de los hallazgos en hiperuricemia asintomática	72
3. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN	73
3.1 Antecedentes	73
3.2 Monitorización de la actividad inflamatoria	73
3.3 Monitorización ecográfica de los depósitos de UMS.....	81
3.4 Evaluación del cumplimiento terapéutico.	87
V. DISCUSIÓN.....	91
1 La ecografía como herramienta diagnóstica	93

1.1 Prevalencia de las lesiones ecográficas.....	93
1.2 Validez de contenido.....	94
1.3 Fiabilidad.	95
1.4 Factibilidad.	96
1.5 Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de la hiperuricemia asintomática	97
1.6 Trascendencia de los hallazgos en el diagnóstico de la gota	99
2 Cumplimiento.....	100
3 La ecografía como herramienta de monitorización terapéutica.	101
3.1 Monitorización de la actividad inflamatoria	101
3.2 Monitorización en la carga de depósitos	103
3.3 Mínimo cambio detectable.	104
3.4 Cuestiones sin resolver en la monitorización ecográfica de gota.	104
VI. CONCLUSIONES.....	107
VII. REFERENCIAS.....	113
VIII. ANEXOS	121
ANEXO 1: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS HALLAZGOS DESCRIPTIVOS.....	123
ANEXO 2: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA	133
ANEXO 3: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LA INFLAMACIÓN	139

TABLA DE ABREVIATURAS

NOMBRE COMPLETO	ABREVIATURA
Articulación primera Metatarso-falángica	1MTF
Urato monosódico	UMS
Signo de doble contorno	DC
Tomografía computarizada de doble energía	DECT
Resonancia Magnética Nuclear	RMN
Calidad de vida asociada con la salud	HRQOL
The Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials	OMERACT
Tomografía axial computarizada	TAC
Proteína C reactiva	PCR
Velocidad de sedimentación globular	VSG
Rango intercuartil	RIC
Valoración global de la enfermedad	VGP
Escala analógica visual	EVA
Anti-inflamatorios no esteroideos	AINEs
Megahercios	MHz
Frecuencia de repetición de pulsos	PRF
European League Against Rheumatism	EULAR
American College of Rheumatology	ACR
Mínimo cambio detectable	MCD

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1 Epidemiología y fisiopatología de la gota

La gota es una de las enfermedades articulares inflamatorias más frecuentes en adultos. La prevalencia de la enfermedad varía entre 8-37 por 1000 habitantes según distintos países o regiones, y aumenta con la edad pudiendo alcanzar hasta un 7% en los varones mayores de 65 años. Los datos procedentes de distintos países nos indican, además, que su prevalencia está aumentando (1,2). Pocos estudios han evaluado la incidencia de gota y las cifras varían entre 1.5 y 4 por 1000 personas/año con una mayor incidencia para los varones que para las mujeres (3).

La hiperuricemia es el precursor causal de la gota, existiendo una relación lineal y exponencial con el futuro desarrollo de la enfermedad. En un amplio y conocido estudio de cohortes con un seguimiento de 22 años, el “Framingham Heart Study”, se objetivó un incremento de incidencia y del riesgo relativo de desarrollo de gota con los niveles crecientes de urato sérico. Otro estudio italiano más reciente compara la incidencia de gota en personas con uricemias menores a 6 mg/dl, encontrando que el “odds ratio” de incidencia para personas con uricemias entre 6-7 mg/dl es de 1.75 (CI 95% 1.44-2.12) y se eleva a 6.2 (CI 95% 5.32-7.24) y 15.31 (CI 95% 12.51-18.75) cuando las uricemias son de 7 a 9 mg/dl, o mayores de 9 mg/dl, respectivamente. Otros estudios demuestran que la incidencia acumulada a los cinco años es de 10.8% en pacientes con uricemia de 7 a 7.69 mg/dl, y se eleva hasta el 61% en aquellos con cifras por encima de 9 mg/dl (3). Estos estudios nos indican que la hiperuricemia es un componente causal necesario y que su manejo efectivo es esencial para tratar la gota

Otros factores de riesgo conocidos e independientes en el desarrollo de hiperuricemia y gota son la hipertensión arterial, la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad renal. Así mismo factores dietéticos se asocian a un aumento de la incidencia de hiperuricemia y gota, siendo conocidos clásicamente los alimentos ricos en purina y las bebidas alcohólicas,

descubriéndose más recientemente otros como los refrescos enriquecidos con fructosa y azúcares. Productos como el café, productos lácteos bajos en grasa o la vitamina C parecen tener un efecto protector. El uso de diuréticos, el uso de dosis bajas de ácido acetil salicílico, y los betabloqueantes también aumentan la uricemia (3).

Fisiopatológicamente la gota está causada por el depósito de cristales de urato en los tejidos. El ácido úrico se comporta como inmuno-estimulador cuando se transforma en cristales de urato monosódico (UMS). Esta cristalización puede suceder de forma espontánea en pacientes hipericémicos cuando tienen niveles supersaturantes de ácido úrico en sus fluidos biológicos, y puede ocurrir localmente cuando las células mueren y liberan sus depósitos intracelulares de ácido úrico. Por ello el ácido úrico se puede considerar uno de los “patrones moleculares asociados con daño” (DAMPs), que son sustancias que se liberan en respuesta a la muerte celular y al estrés, y son potentes factores desencadenantes de inflamación estéril. En respuesta a los DAMPs el sistema inmune genera un proceso inflamatorio que moviliza las defensas innatas solubles y celulares para hacer frente a la lesión. La gota puede ser la consecuencia de la generación inadecuada de una señal fisiológica que conduce a la inflamación y la enfermedad. Los cristales de UMS van a causar la inflamación al ser ingeridos por los fagocitos donde estimulan un complejo proteico conocido como inflamasoma NLRP3; éste activa una proteasa (caspasa 1), encargada de adherirse a interleuquina (IL) 1 β y transformarla en su forma activa. Además, los cristales de UMS estimulan otras proteasas, que a través de otras vías independientes del inflamasoma llevan a la generación de IL-1 β activa. Estas respuestas inmunes desencadenadas por cristales de UMS pueden teóricamente contribuir a las comorbilidades que se asocian a la gota, aunque por el momento este aspecto es una hipótesis. El conocimiento de estos mecanismos permite la identificación de nuevos objetivos terapéuticos en el tratamiento de las artritis microcristalinas (4).

2 Clínica de la gota

Las manifestaciones agudas consisten en la aparición de signos y síntomas de inflamación aguda provocada por los cristales de UMS en cualquier estructura del sistema musculoesquelético. En pacientes con hiperuricemia el tiempo hasta el inicio de los síntomas parece directamente relacionado con los niveles de urato y con el tiempo de exposición al estado hiperuricémico. Puede afectar a articulaciones, tendones y bursas provocando su inflamación, con mayor frecuencia en las localizaciones periféricas, especialmente en las extremidades inferiores. La primera Metatarsofalángica (1MTF) es una de las más afectadas, inflamándose hasta en el 80% de los pacientes no tratados, aunque puede aparecer en cualquier localización. Los tarsos, tobillos y rodillas le siguen en frecuencia. La bursa olecraniana es la localización más frecuente en miembro superior.

La forma de presentación más frecuente es monoarticular (90% de los casos), especialmente en la enfermedad precoz, pero también puede manifestarse como oligo o poliartritis en pacientes con mayor tiempo de evolución o insuficientemente tratados. La inflamación aguda se caracteriza por un inicio brusco, con importante dolor e inflamación, eritema y edema subcutáneo local; y puede acompañarse de manifestaciones sistémicas como fiebre o mal estar general. El cuadro es similar otras artritis inducidas por cristales o a las artritis sépticas, y se resuelve de forma espontánea, aunque mejora de forma más rápida con tratamiento sintomático. Una respuesta positiva a colchicina nos ayuda a distinguirlo de otras artritis inflamatorias (5).

Estos episodios pueden aparecer de forma intermitente, pasando por periodos asintomáticos, lo que se considera clásicamente como gota intercrítica

Los síntomas clínicos crónicos son el resultado del incremento de los depósitos de cristales de UMS pudiendo manifestarse como tofos, limitación, tumefacción articular, y deformidad. Los tofos son agregados macroscópicos de estos cristales, que se pueden detectar en la

exploración física, y tienden a formarse sobre distintos tejidos por los que tienen predilección, como son la sinovial articular, los tendones, las bursas o intradérmicos. Otra forma de presentación es la artritis gotosa crónica causada por inflamación granulomatosa en la membrana sinovial inducida por los cristales de UMS. La deformidad articular aparece en estadios tardíos de la historia natural de una gota no tratada, se asocia normalmente con depósitos tofáceos extensos y puede derivar en disfunción comportándose de forma similar a otras artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide (5).

Además de las manifestaciones clínicas musculo-esqueléticas, recientes estudios epidemiológicos y experimentales han mostrado que tanto la hiperuricemia asintomática como la gota actúan como factores de riesgo de distintas comorbilidades. Existe evidencia de un papel causal de la hiperuricemia en la hipertensión, que podría en un futuro convertir la reducción de hiperuricemia en un nuevo objetivo en el tratamiento de la hipertensión en estadios precoces. También se ha relacionado la hiperuricemia con la enfermedad crónica renal. Igualmente se ha encontrado una asociación entre la hiperuricemia y otras enfermedades cardiovasculares como ictus, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome coronario agudo, aunque la evidencia de causalidad no es tan clara y se requieren más estudios. Estas evidencias apoyan la inclusión de las comorbilidades renales y cardiovasculares como parte del manejo de la gota (6)

Clásicamente la gota ha sido considerada una enfermedad cuando los depósitos producen manifestaciones clínicas, sin embargo, las investigaciones más recientes utilizando pruebas de imagen demuestran depósitos e inflamación crónica presentes antes de los primeros síntomas, lo que podría considerarse como gota “asintomática” comparándolos con aquellos pacientes con hiperuricemia sin depósitos. Si se acepta esta secuencia, se puede considerar enfermedad de gota desde que aparecen depósitos de UMS independientemente de la aparición de clínica

(7) de la misma forma que no se habla de “diabetes asintomática” cuando aún no tenemos datos de daño orgánico.

3 Diagnóstico de la gota

3.1 Diagnóstico microscópico y criterios clínicos.

El diagnóstico de gota debe basarse en la demostración microscópica de los cristales de UMS en los tejidos, considerándose el gold standard (8,9) (10). Sin embargo, el diagnóstico mediante la determinación por microscopía no se realiza tan frecuentemente como se debiera, y en muchas ocasiones se utiliza un diagnóstico clínico (11) (12) que puede ser aceptable en el caso de una presentación clínica típica.

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado diferentes criterios de clasificación y reglas diagnósticas, siendo los más usados hasta la actualidad los criterios preliminares de la “American Rheumatism Association” de 1977 (13). Sin embargo, estos criterios que fueron creados para el diagnóstico de artritis gotosa aguda, no han sido validados y el patrón oro en el diseño era el criterio médico. La sensibilidad de los diferentes grupos de criterios diagnósticos varía entre 57,6% y 100% (este último cuando se considera la determinación de UMS como criterio suficiente) y la especificidad entre 34,3 a 86,4% (5). La mayoría de los criterios fueron desarrollados cuando todavía no se conocía la utilidad de técnicas de imagen avanzadas como la ecografía o la tomografía dual en el diagnóstico de gota, cuya investigación se ha desarrollado especialmente en la última década. Muy recientemente se han presentado unos nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR (10), que presentan una rama de diagnóstico mediante determinación de cristales con microscopio óptico (criterio suficiente) y una rama clínica. Estos nuevos criterios de clasificación han demostrado una sensibilidad y especificidad en la rama clínica de 0.92 y 0.89, respectivamente, e incluyen por primera vez técnicas de imagen (Tabla: Nuevos criterios de clasificación EULAR/ ACR) (10)

	Categorías	Puntuación
Paso 1: Criterio de entrada	Al menos 1 episodio de tumefacción, dolor en articulación periférica o bursa	
Paso 2: Criterio suficiente (si se cumple, se puede clasificar como gota)	Presencia de cristales de UMS en articulación sintomática o bursa o tofo	
Paso 3: Criterios (utilizar cuando no se cumple el criterio suficiente)		
CLINICOS		
Patrón de articulación	Tobillo o tarso (como parte de inflamación mono u oligoartritis sin 1MTF) Afectación de 1MTF	1 2
Características del episodio: <ul style="list-style-type: none"> Eritema sobre la articulación No se puede tocar o presionar Dificultad para andar o incapacidad de la articulación 	Una característica Dos características Tres características	1 2 3
Curso: presencia de ≥ 2 , independiente del tratamiento con AINE: <ul style="list-style-type: none"> Tiempo de maximo dolor <24h Resolucion < 14 días Resolución completa entre episodios 	Un episodio típico Episodios típicos recurrentes	1 2
Evidencia clínica de tofos	Presente	4
LABORATORIO		
Urato sérico	<4mg/dl 6-<8 mg/dl 8-<10mg/dl ≥ 10 mg/dl	-4 2 3 4
Líquido sinovial	Negativo para UMS	-2
IMAGEN		
Depósito de urato en articulación o bursa: evidencia de signo de DC o depósitos en DECT	Presente	4
Radiología con daño relacionado con gota: manos o pies con erosión	Presente	4

DC: Signo de doble contorno. DECT: Tomografía computarizada de doble energía

3.2 La ecografía en el diagnóstico de la gota

En los últimos años se ha demostrado la utilidad de distintas modalidades de imagen como herramienta de diagnóstico y de monitorización terapéutica para distintas enfermedades reumáticas. La ecografía tiene algunas ventajas sobre el resto de modalidades de imagen como es la ausencia de radiación ionizante, un coste relativamente bajo, la aceptabilidad por parte del paciente y la facilidad en el acceso para el clínico (14). Además, se ha comprobado la utilidad de la aspiración articular guiada por ecografía para optimizar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades reumáticas (15).

Diversos estudios describen los hallazgos ecográficos que pueden ser observados en la artropatía gotosa, y demuestran su utilidad diagnóstica tanto en enfermedad precoz como evolucionada (16,17) (18,19) (20) (21) (22) (23,24) (25) (26) (27). Sin embargo, en la mayoría de estos trabajos se valoran lesiones concretas en regiones anatómicas aisladas. En ellos se demuestra que el examen ecográfico tiene una mayor sensibilidad en la detección de hallazgos sugestivos de gota que la radiografía o la exploración clínica (28)

En 2013 un estudio realiza una revisión sistemática de toda la evidencia publicada sobre ecografía en gota, concluyendo que pueden observarse cambios ecográficos inespecíficos como derrame articular, hipertrofia sinovial, lesiones tendinosas y edema de partes blandas. Pero además en la gota aparecen una serie de lesiones más características de la enfermedad como erosión, señal Doppler intra-articular, y lesiones ecográficas producidas por los depósitos de cristales de urato monosódico en distintos tejidos. Estos depósitos pueden observarse intra-articularmente como hiperecogenicidad, lo que se ha descrito de forma variable como “agregados brillantes”, “punteados hiperecóticos” o “áreas hiperecóticas”, o pueden detectarse sobre la superficie del cartílago, lo que se ha descrito como signo del doble contorno (29). El resumen de la evidencia para cada una de las lesiones que se extrae de esta revisión de 2013 es la siguiente:

- El derrame articular puede observarse al igual que en otras artritis mecánicas o inflamatorias. Se puede objetivar con mayor frecuencia que a través de la exploración clínica. La validez y factibilidad de este signo ecográfico no han sido estudiadas en gota.
- La hipertrofia sinovial tampoco es específica y puede observarse en otras enfermedades articulares inflamatorias aunque no en sujetos sanos. La validez en gota tampoco ha sido estudiada. Únicamente existe un estudio comparativo con resonancia magnética nuclear (RMN) en articulaciones sintomáticas, donde se observaba más pannus sinovial con la RMN que con la ecografía.
- La señal Doppler detecta el aumento del flujo en la vascularización sinovial, en los tendones y en otros tejidos en artritis inflamatorias. Se correlaciona con la actividad inflamatoria, y se ha demostrado su presencia incluso en pacientes en remisión clínica. En pacientes con gota la ecografía demuestra mayor sensibilidad en la detección de inflamación que la exploración física. En un alto porcentaje de pacientes con gota se ha observado señal Doppler positiva en la membrana sinovial, en los tendones y en el tejido celular subcutáneo, y con frecuencia se puede ver señal Doppler en torno al tofo, incluso en pacientes asintomáticos. Es un signo sensible pero poco específico y su utilidad como herramienta de monitorización no había sido estudiada.
- En el hueso de los pacientes con gota se pueden observar erosiones, similares a las de la artritis reumatoide, aunque más profundas y destructivas, y con frecuencia, asentadas en las zonas de inserción de la cápsula articular o ligamentos. También puede existir interrupción del perfil óseo extra-articular en la vecindad de los tofos.
- Los punteados se objetivan como puntos menores de <1 mm de tamaño y con la misma ecogenicidad que la cortical ósea (17). No parecen ser específicos, su fiabilidad es regular y la factibilidad no ha sido estudiada.

- Cuando estas imágenes hiperecoicas son de mayor tamaño se describen como agregados y parecen ser más específicas. Se observan como depósitos hiperecogénicos irregulares sin sombra posterior que aparecen sobre un entorno anecogénico. Estos agregados en muchas ocasiones parecen flotar en el líquido asemejando una “tormenta de nieve”. (21).
- Además, los depósitos pueden formar masas heterogéneas conocidas como áreas hiperecoicas o tofos ecográficos que pueden localizarse en los tendones, articulaciones y partes blandas adyacentes a la articulación. Aparecen como un material heterogéneo heteroeoico con ocasionales punteados hiperecoicos, rodeados de un pequeño halo hipoeoico, y pueden alterar por completo la ecotextura normal de los tejidos. Los depósitos varían de tamaño según la duración de la enfermedad, y se ha comprobado a lo largo de estos últimos años que pueden aparecer incluso en pacientes con hiperuricemia asintomática y en articulaciones de pacientes con gota en las que nunca hubo síntomas. Con el tiempo pueden densificarse y se visualizan como bandas hiperecoicas, que pueden dejar sombra acústica (9, 15, 20). La fiabilidad de este signo resultó buena o muy buena, ha demostrado validez de constructo al compararlo con RMN como gold standard, y validez de criterio al demostrar cristales de UMS en la histología. La factibilidad no había sido analizada. Un único estudio había evaluado la utilidad de la ecografía en la monitorización de la respuesta al tratamiento analizando la reducción del tamaño de los tofos.
- Signo del doble contorno: Se observa como un realce hiperecoico en la superficie marginal del cartílago. Aparece en un alto porcentaje de las articulaciones examinadas en gota y también puede aparecer en articulaciones asintomáticas de pacientes gotosos y en hiperuricemia asintomática. La fiabilidad interlector para la valoración de DC fue muy buena en los estudios descritos hasta 2012 (29)

Más recientemente y también posterior al inicio de nuestro trabajo, un meta-análisis de 2015 calcula que estas áreas hiperecoicas o tofos ecográficos tienen una sensibilidad y especificidad combinada de 0.65 (0.34–0.87) y 0.80 (0.38–0.96), respectivamente, para un área bajo la curva de 0.75. También se calculó la sensibilidad y especificidad combinada para el doble contorno con resultado de 0.83 (0.72–0.91) y 0.76 (0.68–0.83) respectivamente, con un área bajo la curva de 0.84 (30).

En relación a la fiabilidad, el grupo OMERACT realiza un nuevo estudio en 2015 encontrando una fiabilidad inter-observador en la visualización de tofos ecográficos con un coeficiente de correlación kappa (k) de 0.69. En relación al DC observa una fiabilidad interobservador excelente cuando el DC es valorado sobre imágenes estáticas (K 0.93), pero con resultados algo más modestos al evaluarlo directamente en pacientes (k 0.47) (31) (32)

En este mismo estudio OMERACT, siguiendo una metodología DELPHI, realiza un consenso entre expertos de las definiciones de las distintas lesiones ecográficas elementales de gota:

- Tofos (independiente de que la localización sea extra-articular o intra-articular o intra-tendinoso): "Agregación híper o hipoeoica circunscrita, no homogénea (que puede o no generar sombra acústica posterior), y que puede estar rodeada por un pequeño reborde anecoico"
- Agregados hiperecoicos (independiente de que la localización sea intra-articular o intra-tendinoso): "Focos heterogéneos hiperecoicos que mantienen su alto grado de reflectividad incluso cuando el ajuste de ganancia se minimiza o se cambia el ángulo de insonación y que en ocasiones puede generar sombra acústica posterior"
- Signo de doble contorno: "Banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago articular hialino, que es independiente del ángulo de la sonda y que puede ser irregular o regular, continuo o intermitente y puede distinguirse de la señal de interfaz de cartílago."

- Erosiones: disrupciones intra-articulares del perfil óseo que pueden ser detectadas en al menos dos planos perpendiculares según los criterios de “the Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials” (OMERACT) (22) (32).

4 Monitorización de la enfermedad

4.1 Monitorización clínica y analítica

La gota es una enfermedad en la que actualmente contamos con tratamientos eficaces que consiguen la remisión de las manifestaciones clínicas en casi la totalidad de los casos. Las manifestaciones clínicas típicas como son los tofos y la artritis pueden disminuir e incluso desaparecer tras el tratamiento hipouricemiante. La ausencia de control, por el contrario, puede evolucionar a discapacidad y asociar comorbilidad.

Los estudios de intervención diseñados para la evaluación de los nuevos fármacos en gota han revelado una falta de medidas de resultado validadas y eficaces. Por eso en los últimos años OMERACT ha creado una lista preliminar de dominios relevantes en el manejo y control de la gota. Estos dominios son el dolor global, la inflamación articular, el dolor articular, la limitación en la actividad y la valoración global del paciente para los estudios de gota aguda. Para los estudios en gota crónica los dominios serán la uricemia, los brotes agudos de gota, la carga de depósitos, la calidad de vida asociada con la salud (HRQOL), la limitación de la actividad, el dolor y la valoración global del paciente (33)

Por ello en el paciente con gota es necesario hacer una evaluación de la extensión de la enfermedad que se debe realizar a través de la anamnesis y la exploración física, considerando la presencia de cada uno de estos parámetros. También las técnicas de imagen clásicas como la radiografía pueden ayudar a definir el daño estructural, y nuevas técnicas de imagen como la ecografía, RMN y TAC se plantean en la actualidad para valorar “la carga de depósito” en la enfermedad.

4.2 La ecografía en la monitorización de la gota

4.2.1. Monitorización de los depósitos

La gota está causada por el depósito de cristales de urato monosódico en los tejidos y el objetivo del tratamiento hipouricemiante es alcanzar concentraciones por debajo del nivel de saturación para evitar la formación de cristales y disolver los ya existentes (9). De hecho, se ha demostrado una correlación inversa entre los niveles de urato sérico y la velocidad de reducción de tofos subcutáneos (34), por ello una de las propuestas de medidas de resultado de OMERACT es la evaluación de la “carga de depósitos” (33).

La ecografía como hemos visto a lo largo de los capítulos previos es capaz de detectar los depósitos de cristales en las articulaciones, en el cartílago articular y en los tendones resultando una herramienta diagnóstica con buena sensibilidad, especificidad y fiabilidad (30). Por el momento pocos estudios han analizado la monitorización de estos depósitos ecográficos (34) (35) (36). Uno de ellos evalúa la desaparición de DC únicamente en 5 casos. Otro trabajo de Pérez Ruiz encuentra una reducción del tamaño en la mayoría de los tofos evaluados en 22 pacientes, así como la desaparición de algunos de ellos (34). Un estudio reciente demuestra la evolución de los datos ecográficos en una exploración algo más extensa durante 6 meses, y encuentra reducción de tofos y DC en los pacientes que alcanzaron objetivo terapéutico (35). No obstante, la evidencia aun es escasa y con poco tiempo de seguimiento.

La ecografía podría hacerlo de forma más directa y precisa que otros parámetros clínicos o de laboratorio ya que puede informar de la presencia y tamaño de esos depósitos. En este contexto uno de nuestros objetivos fue investigar la sensibilidad al cambio de la ecografía en la evaluación de la carga de depósitos.

4.2.2 Monitorización ecográfica de la actividad inflamatoria

Como hemos comentado previamente la gota es una enfermedad inflamatoria causada por los depósitos de UMS que actúan como inmunoestimuladores. Incluso en casos sin artritis detectable en la exploración clínica, se ha comprobado que el líquido sinovial de los pacientes con gota puede presentar inflamación de bajo grado (37). Este estado inflamatorio persistente se ha relacionado en otras enfermedades reumáticas con un incremento en el riesgo cardiovascular (38) (46,47)

La señal Doppler ecográfica permite detectar el incremento en el flujo vascular de la sinovial articular, de los tendones y de otros tejidos en las artritis inflamatorias. Además, la señal Doppler se correlaciona con la actividad inflamatoria en otras artropatías, y puede aparecer incluso en pacientes en aparente remisión clínica (48). Por tanto la señal Doppler ecográfica puede ser útil como herramienta de monitorización terapéutica y permite además valorar la presencia de actividad inflamatoria residual

En este contexto otro objetivo que planteamos fue analizar la respuesta de la actividad inflamatoria en nuestra cohorte de pacientes con gota. Previo a nuestro trabajo existían algunos estudios que evaluaban la utilidad de la ecografía como herramienta de monitorización centrándose en la reducción del tamaño de los tofos (34) o del doble contorno (36), pero ninguno que evaluara la respuesta de la señal Doppler al tratamiento.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis al inicio del estudio en 2008 fue la siguiente: **“la ecografía tiene capacidad diagnóstica, es sensible al cambio, y permite monitorizar la artritis gotosa de una forma sensible y superior a la monitorización clínica actual. El cambio consistiría en la disminución o desaparición de los hallazgos ecográficos de gota tras el tratamiento hipouricemiante”**.

Para su demostración nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Nuestro primer objetivo fue realizar una descripción detallada de los hallazgos ecográficos producidos por la gota en las articulaciones y tejidos periarticulares.

1.1. Conocer la frecuencia

1.2. Explorar las localizaciones de estas lesiones

1.3. Analizar la fiabilidad de la ecografía para los distintos hallazgos en diferentes regiones anatómicas.

2. Posteriormente con los datos descriptivos procedentes de una exploración extensa nuestro segundo objetivo fue diseñar una exploración ecográfica reducida útil para el diagnóstico y realizable en la práctica clínica habitual (valorar un número limitado de lesiones y localizaciones anatómicas).

2.1. Evaluar la factibilidad de la nueva exploración reducida

3. Nuestro tercer objetivo fue evaluar la utilidad diagnóstica de la ecografía en una cohorte de pacientes con hiperuricemia asintomática (sin episodios previos de gota), utilizando la exploración reducida previamente diseñada.

4. El siguiente objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el uso de la ecografía como herramienta de monitorización terapéutica

4.1. Evaluar el efecto del tratamiento en la señal Doppler (actividad inflamatoria)

4.2. Evaluar el efecto del tratamiento en la carga de depósitos (DC y tofos)

4.3. Analizar las correlaciones de los hallazgos ecográficos con los parámetros clínicos y de laboratorio.

5. Un objetivo paralelo fue analizar también los datos de cumplimiento terapéutico y ver si existía alguna asociación con los hallazgos ecográficos o con el resto de parámetros.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III MATERIAL Y MÉTODOS

1. Cohorte de pacientes con gota

1.1 Pacientes

Para la investigación de la utilidad de la ecografía como herramienta diagnóstica y de monitorización terapéutica se analiza una cohorte de pacientes adultos que acudían a las consultas de reumatología con historia clínica de gota y al menos un brote de artritis en los últimos tres meses. Los pacientes con otra enfermedad reumática fueron excluidos.

Se realizó confirmación del diagnóstico mediante la demostración microscópica de cristales de UMS en líquido articular de todos los pacientes. El contenido de la punción articular se examinó utilizando un microscopio óptico de luz polarizada y aquellos en los que no se consiguió la demostración o en los se encontraba presencia de otro tipo de cristales no fueron incluidos. El estudio fue aprobado por el CEIC de nuestro hospital (Hospital Universitario La Paz) en 2008 y previo a la inclusión en el estudio todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

1.2 Evaluación clínica

La evaluación clínica fue realizada por parte de un reumatólogo del servicio de la Paz que efectuó una anamnesis en la que se preguntaba por las características demográficas, comorbilidades, presencia y número de brotes de gota, el grado de dolor y la valoración global de la enfermedad (VGP). El parámetro “dolor” y la VGP se midieron a través de una escala analógica visual (EVA) con rango de 0-100. Se realizó una exploración física evaluando el número de articulaciones dolorosas y tumefactas. En todos los pacientes se realizó análisis de laboratorio determinando hemograma, bioquímica básica con uricemia, función hepática y renal, y reactantes de fase aguda (VSG, PCR) y bioquímica de orina con aclaramiento renal y determinación de uricosuria.

Posterior a la visita basal se realizaron evaluaciones clínicas semestrales, en las que se pautó y ajustó tratamiento según práctica clínica habitual. En cada una de estas visitas se efectuó nuevamente una anamnesis, exploración física y análisis de laboratorio determinando hemograma, bioquímica básica con uricemia, función hepática y renal, y reactantes de fase aguda (VSG, PCR). El seguimiento se continuó hasta los dos años.

Todos los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron recogidos.

1.3 Evaluación ecográfica

El mismo día de las visitas clínicas (basal y semestrales hasta los dos años) un segundo reumatólogo, ciego a los datos clínicos, efectuó la exploración ecográfica utilizando un equipo de ultrasonido Logiq 9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) con una sonda de 9-14 MHz para escala de grises y 5-7.5 MHz para Doppler.

Se realizaron exploraciones estandarizadas, evaluando dieciséis articulaciones que incluían las diez metatarso-falángicas (MTF), ambos tarsos, el receso anterior, medial y lateral de ambos tobillos y los recesos medial y lateral de ambas rodillas. Además se examinaban ocho tendones que incluían los tendones rotulianos, tibiales anteriores, tibiales posteriores y peronéos. Igualmente se examinaba el cartílago articular de ambas rodillas y de las MTFs. La exploración de 2ª a 5ª MTF se realizó exclusivamente en los primeros dieciocho pacientes como se explica posteriormente en resultados.

Todas las exploraciones se realizaron escaneando a través de las articulaciones/tendones desde la zona medial a lateral y desde la zona proximal a distal. El cartílago articular se examinó en la zona dorsal y plantar de las articulaciones MTFs y en el cartílago condilar de las rodillas, estando posicionadas en máxima flexión.

En cada una de las articulaciones se buscó la presencia de las siguientes seis lesiones ecográficas relacionadas con gota: punteado hiperecoico, áreas hiperecoicas (tofós

ecográficos), agregados hiperecoicos, signo de doble contorno en cartílago articular, erosiones y señal Doppler.

En cada uno de los tendones se analizó la presencia de tres lesiones elementales: áreas hiperecoicas (tofus ecográficos), agregados hiperecoicos y señal Doppler.

Las definiciones en las que nos basamos para considerar cada uno de estos hallazgos son las siguientes:

- Punteados hiperecoicos: punteados menores a 1 mm con la misma ecogenicidad que la cortical ósea (17).
- Áreas hiperecoicas: masas heterogéneas compuestas por material hiper e hipoecoico, a veces rodeadas por un halo hipoecoico y con ocasional sombra posterior (20,28,39).
- Agregados hiperecoicos: depósitos irregulares hiperecogénicos sin sombra posterior sobre un entorno anecogénico (40).
- Signo de doble contorno: Realce ecogénico focal o difuso sobre la superficie del cartílago hialino (24).
- Erosiones: ruptura intra-articular del perfil óseo que puede detectarse en al menos dos planos perpendiculares, siguiendo los criterios de “The Outcome Measures For Arthritis Clinical Trials (OMERACT)” (41).

Recientemente (2015) han sido consensuadas las definiciones de los signos elementales ecográficos característicos de gota, y el signo de doble contorno se define como “Banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago articular hialino, que es independiente del ángulo de la sonda y que puede ser irregular o regular, continuo o intermitente y puede distinguirse de la señal de interfaz de cartílago” y los tofos se definen como “Agregación híper o hipoecoica circunscrita, no homogénea (que puede o no generar sombra acústica posterior), y que puede estar rodeada por un pequeño reborde anecoico”

(32). Las definiciones utilizadas en nuestro estudio son las que se usaban en el momento del análisis de los datos, pero los resultados seguirían concordando con las más actuales.

Además de la exploración en escala de grises, se realizó una exploración con señal Doppler en cada una de las localizaciones para determinar su presencia o ausencia, y el grado de severidad en una escala semicuantitativa de 0 a 3. Se considera un grado 0 como la ausencia de señal Doppler; un grado 1 cuando se observan menos de tres señales aisladas en el tejido sinovial; grado 2, señales confluentes o más de dos, afectando a menos del 50% de la sinovial; y grado 3 cuando afecta a más del 50%. La ganancia de la señal Doppler se ajustó al nivel justo por debajo de su desaparición bajo la superficie ósea, y la frecuencia de repetición de pulsos (PRF) utilizado fue 0,4.

Durante el curso de la exploración ecográfica se evaluó la presencia de las lesiones elementales predefinidas para cada localización en cada uno de los pacientes y todas las imágenes fueron grabadas independientemente de los resultados, quedando almacenadas un mínimo de 56 imágenes por paciente en cada exploración.

1.4 Análisis de datos y estadística

1.4.1 Estudio descriptivo

Se calculó la media y la desviación estándar o la mediana con el rango intercuartil (RIC) para las características demográficas, clínicas y los parámetros ecográficos. Se analizó la zona de localización más prevalente de cada una de estas lesiones.

1.4.2 Fiabilidad.

Para realizar los análisis de fiabilidad interlector cinco reumatólogos con distinto grado de experiencia en ecografía participaron en el ejercicio de lectura de las imágenes, utilizando las imágenes almacenadas de los primeros quince pacientes incluidos en el estudio. Se evaluaron todas las imágenes de cada paciente independientemente de si tenían o no patología. Dos de ellos tenían más de cuatro años de experiencia en la evaluación de ecografía en gota, y el resto

tenía conocimiento general en ecografía musculoesquelética. Previo al ejercicio de lectura de las imágenes todos los reumatólogos participantes realizaron un entrenamiento- discusión de una hora sobre las distintas lesiones elementales de acuerdo a las definiciones previamente descritas. Las imágenes utilizadas para alcanzar el consenso en el entrenamiento no correspondían a imágenes de la cohorte en estudio.

El análisis de fiabilidad se calculó usando el coeficiente de correlación Kappa, considerando los valores de 0 a 0.2 como pobres; de 0.2 a 0.4 regulares, de 0.4 a 0.6 moderados; de 0.6 a 0.8 buenos; y de 0.8 a 1 excelentes (42)

1.4.3 Elaboración de un test reducido y factibilidad

Basándonos en la sensibilidad y especificidad de las lesiones elementales ecográficas para el diagnóstico de gota descritas en estudios previos (22,28) , y nuestros datos de prevalencia y fiabilidad de las lesiones, y de la frecuencia de localización se diseñó una exploración reducida que permitiese al clínico reconocer de una forma sencilla al paciente con gota.

En su elaboración se utilizaron las lesiones elementales que eran más prevalentes y específicas en las localizaciones donde era más frecuente encontrar lesiones. Se tuvo en cuenta igualmente la fiabilidad de la lesión en cada localización.

Para analizar la factibilidad del test se calculó el tiempo medio que se había necesitado para la realización de la exploración completa en la cohorte. Se calculó el tiempo medio que requeriría realizar la exploración ecográfica reducida en nuestra cohorte a través del tiempo requerido en la toma de cada una de las imágenes registradas en nuestro ecógrafo.

1.4.4 Monitorización de la actividad inflamatoria

Para valorar la sensibilidad al cambio de la actividad inflamatoria se analizaron los datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y de las visitas de los 6, 12 y 24 meses. Los datos ecográficos analizados para este estudio fueron los referentes a la señal Doppler en las localizaciones más frecuentemente afectadas por lesiones de gota (según la evidencia recogida

en el primer estudio) que fueron las 1MTFs, rodillas y tendones rotulianos. Se excluyeron los recesos articulares de los tobillos por su escasa fiabilidad, según los resultados del estudio basal. Se consideró para el análisis la presencia o ausencia de señal Doppler en cada localización, y también la puntuación según la severidad de la señal Doppler. El rango de puntuación Doppler en cada localización podía encontrarse entre 0 (sin Doppler en lado derecho o izquierdo) a 6 (señal Doppler grado 3 de forma bilateral). Además se calculó la puntuación total de señal Doppler para cada paciente.

Se calculó la media y desviación estándar o la media y el rango intercuartil para describir los parámetros clínicos y ecográficos del grupo en cada una de las sucesivas visitas. Se realizó una comparación mediante la *t de Student* para las variables cuantitativas, y mediante el *test de McNemar* para las cualitativas.

Se calculó el mínimo cambio detectable ($MCD=1,96 \times \sqrt{2} \times \text{error estándar de la media}$) para la puntuación global de Doppler que permite valorar la magnitud de variación por debajo del cual el cambio puede ser interpretado como inherente a la variabilidad del propio método de valoración. Se analizó la correlación entre parámetros ecográficos y clínicos o de laboratorio a través del cálculo del *coeficiente de correlación de Pearson*.

1.4.5 Monitorización de los depósitos de UMS mediante ecografía

Se analizaron los datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y de las visitas de los 6, 12 y 24 meses. Para el presente estudio los datos ecográficos analizados fueron la presencia de signo de doble contorno y tofos (nombrado en los estudios previos como área hiperecoica) en las localizaciones más frecuentemente afectadas por lesiones de gota que, según la evidencia recogida en el primer estudio, fueron las 1MTFs, las rodillas y tendones rotulianos.

Se calculó la media y desviación estándar o la media y el rango intercuartil para describir los parámetros clínicos y ecográficos del grupo en cada una de las sucesivas visitas. Se realizó una

comparación mediante la *t de Student* para las variables cuantitativas, y mediante el *test de McNemar* para las cualitativas.

Se calculó el mínimo cambio detectable ($MCD=1,96 \times \sqrt{2} \times \text{error estándar de la media}$) para el número total de DC y tofos. Se analizó la correlación entre parámetros ecográficos y clínicos o de laboratorio a través del cálculo del *coeficiente de correlación de Pearson*.

1.4.6 Cumplimiento terapéutico

Para este estudio se realiza un análisis de distintos factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y ecográficos que pudieran asociarse con el cumplimiento terapéutico en el primer año de seguimiento.

Se consideraron como posibles factores asociados a mala adherencia terapéutica las variables demográficas, hábitos tóxicos, comorbilidades, tiempo de evolución, presencia de tofos, parámetros de laboratorio, tratamiento concomitante y la auto-denominación como “cumplidor” o “no cumplidor”. También se consideran aquellas variables asociadas a una peor respuesta terapéutica como la existencia de fallo renal y la medicación concomitante.

Se registraron dos aspectos como indicadores de falta de adherencia: la falta de cumplimiento terapéutico o bien la ausencia en alguna de las visitas durante el primer año de seguimiento.

Se registraron tres aspectos como indicadores de no respuesta: los brotes articulares, los niveles de urato sérico y la ausencia de mejoría ecográfica a lo largo de ese primer año.

Se consideró mejoría ecográfica al año según el criterio del ecografista (en función de la reducción en el número de tofos o de articulaciones con signo de doble contorno), ciego a los datos clínicos.

Se realizó la comparación de medias mediante la *t de Student*, considerando significativo valores de p menores a 0.05.

2 Estudio de pacientes con hiperuricemia asintomática

2.1 Pacientes

Para la investigación de la utilidad de la ecografía como herramienta diagnóstica en pacientes con hiperuricemia asintomática se incluyen pacientes procedentes de las consultas de medicina interna con uricemia igual o mayor a 7 mg/dl determinada en al menos dos ocasiones en los últimos dos años sin síntomas articulares previos.

El estudio fue aprobado por el CEIC de nuestro hospital y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Se efectuó una artrocentesis guiada mediante ecografía para la obtención de líquido sinovial, seleccionando la articulación que presentara una mínima cantidad de líquido sinovial, señal Doppler, doble contorno o tofo. El contenido de la punción articular fue examinado en las dos primeras horas tras la punción, utilizando un microscopio óptico de luz polarizada. Dos observadores independientes, experimentados y ciegos a los resultados de la exploración ecográfica realizaron la visualización del líquido sinovial para determinar la presencia de cristales de UMS. En caso de discrepancia, la muestra era revisada nuevamente, en conjunto, para llegar a un consenso. Los pacientes con presencia de cristales de UMS se diagnosticaron de gota. Los pacientes que presentaban algún signo típico de gota en cualquiera de las localizaciones de la exploración ecográfica eran diagnosticados de gota en base a la ecografía.

2.2 Evaluación ecográfica

En todos ellos se realizó una evaluación ecográfica utilizando el protocolo reducido previamente diseñado. En este examen ecográfico se analizaba la presencia del signo de DC o área hiperecoica (tofo) en ambas 1MTF y en rodillas, adicionalmente se valoraba la presencia de otras lesiones ecográficas menos específicas como derrame articular y señal Doppler. Se utilizó un equipo de ultrasonido Logiq 9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) con una sonda de 9-14 MHz para escala de grises y 5-7.5 MHz para Doppler.

2.3 Análisis de datos y estadística

Se calculó la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo y negativo de la ecografía comparándola con el gold standard.

Para realizar los análisis de fiabilidad interlector dos reumatólogos con distinto grado de experiencia en ecografía participaron en el ejercicio de lectura, utilizando todas las imágenes almacenadas de los pacientes incluidos en el estudio, independientemente de si tenían o no lesiones. El análisis de fiabilidad se calculó usando el coeficiente de correlación Kappa, considerando los valores de 0 a 0.2 como pobres; de 0.2 a 0.4 regulares, de 0.4 a 0.6 moderados; de 0.6 a 0.8 buenos; y de 0.8 a 1 excelentes (42).

IV RESULTADOS

1: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ECOGRAFÍA EN GOTA

1.1 Antecedentes

Tal y como se ha comentado en la introducción a lo largo de las últimas décadas se han publicado distintos criterios y recomendaciones diagnósticas para gota, en las que se considera que el método de referencia es la visualización microscópica de cristales de UMS procedente de punción articular o de tofo (8). Sin embargo, a pesar de que existe un conocimiento importante de la fisiopatología de esta enfermedad y de la existencia de tratamiento eficaz a menudo se diagnostica tarde (8). Una posible explicación es que los médicos no aplican correctamente estas recomendaciones y las punciones articulares diagnósticas no se realiza tan frecuentemente cómo se debiera, lo que se refleja en un estudio español de 2011 (11). Además existen formas o etapas clínicas de la gota (intercrítica o en el caso de gota crónica) en los que la sensibilidad de la identificación de cristales puede reducirse hasta un 70% frente a una sensibilidad del 84% cuando se trata de una gota aguda (8,12). Partiendo de esta situación las técnicas de imagen y entre ellas la ecografía podrían mejorar el diagnóstico de gota (16,17). Previo a nuestro estudio, en los años anteriores, se habían empezado a describir lesiones ecográficas asociadas a la gota y en algunos de estos trabajos se demostraba su validez diagnóstica (17–25,27,28). En ellos se demostraban sensibilidades y especificidades para el signo de doble contorno de 43.7 y 99% respectivamente (22), y del 79 y 95% respectivamente para las áreas hiperecoicas (tofós) y del 80 y 75% para los agregados hiperecoicos (28). Además la ecografía había demostrado su validez frente al gold standard en tres de estos estudios previos (17,22,28). Sin embargo, en todos ellos se habían evaluado lesiones concretas en regiones aisladas sin encontrar ningún estudio con un examen extenso y estandarizado en cada paciente. En este contexto nuestro objetivo fue realizar un análisis sistemático descriptivo de las lesiones ecográficas que pueden encontrarse en esta patología para evaluar su frecuencia, localización, fiabilidad y factibilidad.

1.2 Resultados clínicos y demográficos en la visita basal:

Se evalúan 34 pacientes con gota. En 29 de ellos se realiza confirmación microscópica, y se incluyen para el estudio. 27 pacientes (93%) eran hombres con una media de edad de 58 años (rango: 38– 75 años). La mediana de la duración de la enfermedad fue 8.5 años (RIC: 2.7– 14 años). En los datos de laboratorio encontramos una uricemia media de 8.86 ± 1.72 mg/dl y una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 20.5 mm/h (RIC: 6–26.5 mm/h). La valoración global del dolor según una escala analógica visual de 0-100 tuvo una mediana de 20 (RIC: 9–38). La mediana del número de articulaciones dolorosas y tumefactas fue 1 (RIC: 0–2.5) y 1 (RIC: 0–1.5), respectivamente. El 60% de los pacientes tuvieron alguna articulación tumefacta, y el 59% dolor articular en el momento de la exploración. En cuanto al tratamiento en esta visita basal 10 pacientes (34.5%) estaban siendo tratados con alopurinol, 17 pacientes (59%) con colchicina, y 13 (45%) con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

1.3 Frecuencia de las lesiones ecográficas

La frecuencia de las distintas lesiones elementales ecográficas encontradas en nuestra cohorte se muestran en la siguiente tabla, expresadas como media, mediana, y número/porcentaje de pacientes afectados con cada una de las lesiones:

		Nº de regiones afectadas	Mediana	Media	Nº de pacientes afectados y %
Punteado	Total	20	0	0.69	13 (45%)
Tofos	Articular	166	5	5.72	28 (97%)
	Tendinoso	73	2	2.52	23 (79%)
	Total	239	9	8.2	28 (97%)
Agregados	Articular	55	1	1.89	25 (86%)
	Tendinoso	21	0	0.72	15 (52%)
	Total	76	3	2.62	27 (93%)
DC	Total	38	1	1.3	20 (69%)
Erosión	Total	17	1	0.8	16 (55%)
Doppler	Articular	192	7	6.62	29 (100%)
	Tendinoso	39	1	1.34	18 (62%)
	Total	231	8	7.96	29 (100%)

En ella podemos observar que la señal Doppler, los tofos (áreas hiperecoicas) y los agregados hiperecoicos fueron las lesiones identificadas con mayor frecuencia ya que pudieron objetivarse en el 100%, 97% y 93% de los pacientes, respectivamente. El signo de DC aparecía en el 69% de los casos en al menos una localización. Considerando que, según la literatura, las lesiones más específicas de gota son el DC y los tofos explicaremos con más detalle los hallazgos en relación a estos dos signos. Los tofos en articulación y tendón aparecieron en el 97% y 79% de los pacientes con una mediana de 5 y 2 por paciente, respectivamente. El DC se demostró en el 69% con una mediana de 1. Sí exclusivamente analizamos la presencia de estos dos signos, en todos nuestros pacientes encontramos al menos uno de ellos. Es más, todos los pacientes tenían algún tofo articular o tendinoso, excepto uno, (que corresponde a un 3% de nuestra muestra) y éste mismo paciente, sin embargo, sí tenía DC en ambas 1MTFs. En las siguientes páginas se presentan imágenes de los resultados ecográficos obtenidos en nuestros pacientes.

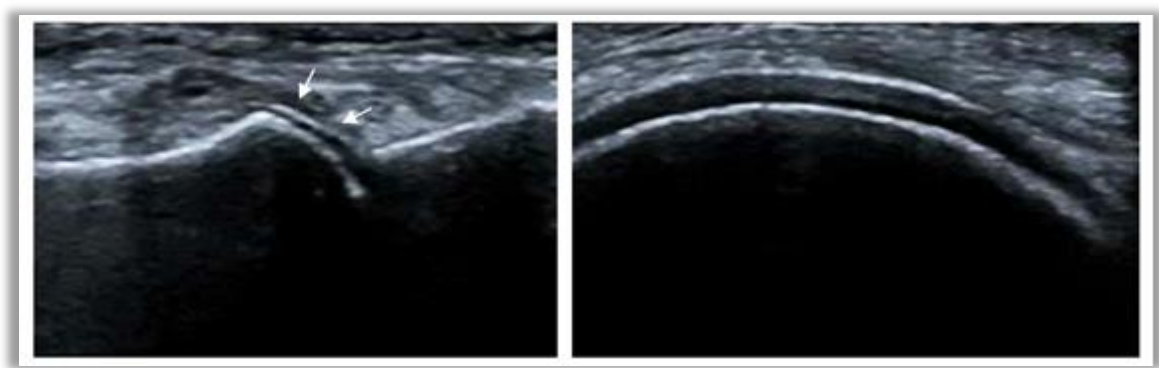


Figura 1.

Imágenes ecográficas longitudinales que muestran signo de doble contorno en cartílago dorsal 1MTF (izq.) y en cartílago de cóndilo femoral (dcha.)



Figura 2:

IZQUIERDA: Imagen longitudinal del aspecto dorsal de 1ªMTF que muestra masa hiperecoica heterogénea que corresponde a un tofo (flechas), además se puede observar la erosión en la cortical ósea (puntas de flecha) y señal Doppler alrededor del tofo.

DERECHA: Imagen longitudinal del aspecto dorsal de 1ªMTF que muestra agregados hiperecoicos en el espacio articular (dcha).

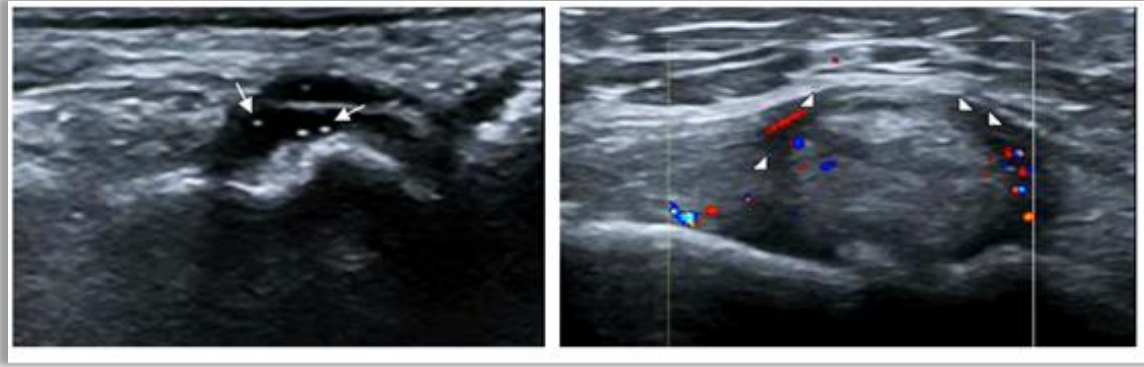


Figura 3:

IZQUIERDA: Imagen longitudinal del aspecto dorsal de 1MTF que muestra un líquido articular anecoico con punteados hiperecoicos.

DERECHA: Imagen longitudinal del receso medial de la rodilla donde se observa masa hiperecoica heterogénea que corresponde a un tofo (señalada por las flechas) con señal Doppler en su parte exterior.

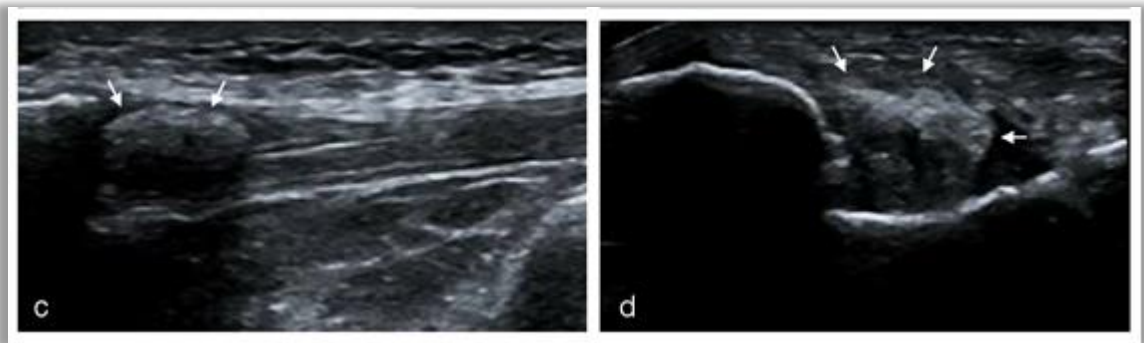


Figura 4:

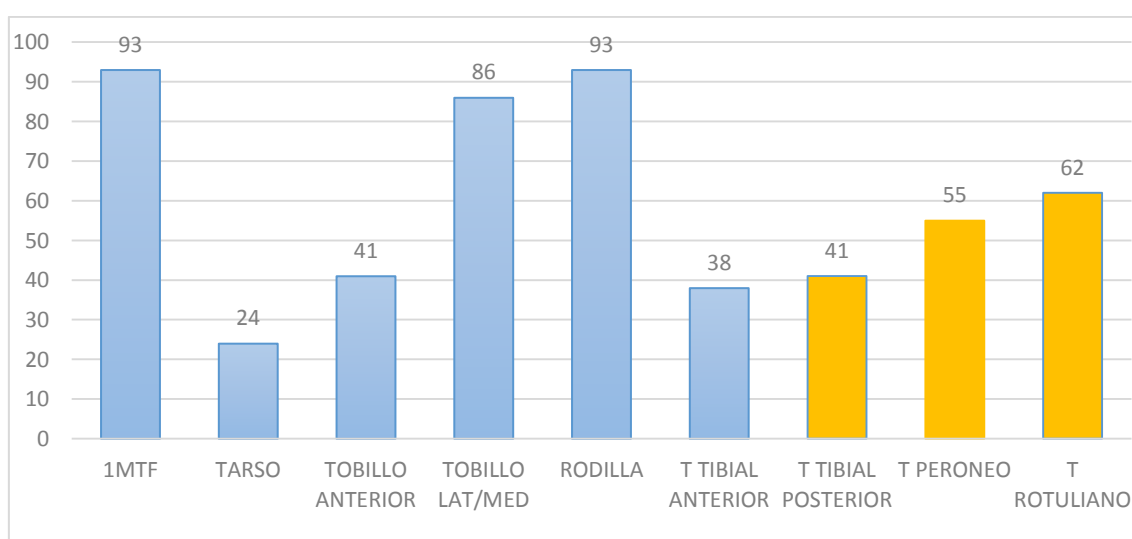
Imágenes longitudinales de tendón rotuliano (izq.) y del receso lateral del tobillo (dcha.) que reflejan una imagen hiperecoica heterogénea que corresponde a un tofo peritendinoso e intra-articular (señaladas por las flechas)

1.4 Localización de las lesiones

Parte de nuestro objetivo era conocer en qué regiones podíamos encontrar con mayor frecuencia estos hallazgos ecográficos con el objetivo de saber qué localizaciones son las más rentables para explorar.

Excluyendo erosiones y señal Doppler al tratarse de lesiones que pueden aparecer con frecuencia en otras articulaciones, el 93% de los pacientes tuvieron al menos una lesión característica de gota en 1ªMTFs, y el mismo porcentaje en rodillas. También se encontraron con gran frecuencia en los recesos laterales/mediales de los tobillos (en 86.2% de los pacientes), seguidas de los recesos anteriores de los tobillos (41%) y tarsos (24%). Los tendones más afectados fueron los rotulianos en 62% de los pacientes, seguidos de los peronéos, tibiales posteriores y tibiales anteriores afectados en un 55, 41 y 38% de los pacientes, respectivamente.

En la gráfica se ilustran estos resultados:



En los primeros 18 pacientes se analizaron todas las articulaciones MTFs (de primera a quinta bilateralmente) y se realizó un análisis preliminar. En él observamos que de la 2ª a la 5ªMTF se encontraban lesiones ecográficas en un escaso número de pacientes (1 paciente con DCS, 3 pacientes con tofos), y además no añadían información a la obtenida por la exploración de la 1ªMTF. Por ello se decide no continuar con la exploración de estas regiones en el resto de pacientes-visitas, y no incluirlas en los futuros análisis.

1.5 Fiabilidad

Otro objetivo para demostrar la validez de la ecografía en el diagnóstico de la gota fue analizar su fiabilidad. Para ello, un total de cinco reumatólogos evaluaron las imágenes grabadas de los 15 primeros pacientes. Dos de ellos eran expertos en ecografía y el resto tenía menos experiencia, pero recibieron un entrenamiento previo en visualización de las imágenes y en la definición de las distintas lesiones.

En la siguiente tabla se observa los datos de fiabilidad de las distintas lesiones en las diferentes articulaciones. En la tabla se incluyen el número de lesiones que encontraba cada uno de los pacientes y entre paréntesis el número de pacientes afectados por cada lesión. La última columna representa el coeficiente de correlación kappa.

Fiabilidad interlector para lesiones elementales ecográficas en articulaciones. Expresado en nº lesiones y nº pacientes							
		Lector 1	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Coefficiente kappa
1MTF	Punteado	6(5)	8(6)	5(5)	8(7)	11(10)	0.391
	Tofo	18 (12)	17 (10)	17(11)	19(11)	18(11)	0.739
	Agregado	8(7)	11(9)	11(8)	7(7)	13(10)	0.137
	DC	4(3)	6(5)	6(4)	5(4)	6(4)	0.697
	Erosión	6(5)	9(7)	7(5)	8(6)	7(6)	0.818
	Doppler	12(8)	12(8)	12(8)	11(7)	11(7)	0.958
Tarso	Punteado	0	0	0	0	0	---
	Tofo	2(1)	2(2)	4(2)	4(3)	0	0.506
	Agregado	6(5)	3(3)	2(2)	2(2)	0	0.423
	DC	0	0	0	0	0	---
	Erosión	1	1	2(2)	2(2)	2(2)	0.322
	Doppler	6(3)	8(5)	7(4)	7(4)	8(5)	0.958
Tobillo (anterior)	Punteado	0	0	0	0	0	---
	Tofo	2(2)	1	1	1	5(4)	0.636
	Agregado	1	4(4)	1	1	1	0.426
	DC	0	0	0	0	0	---
	Erosión	0	0	0	0	0	---
	Doppler	5(5)	3(3)	4(4)	2(2)	4(4)	0.634
Tobillo (receso medial y lateral)	Punteado	0	0	0	3(2)	1	---
	Tofo	31(13)	44(15)	50(15)	44(14)	25(13)	0.220
	Agregado	16(11)	10(5)	8(5)	8(5)	18(12)	0.309
	DC	0	1	1	0	0	---
	Erosión	0	0	0	0	1	---
	Doppler	32(11)	37(13)	34(13)	31(11)	36(14)	0.774
Rodilla	Punteado	0	0	0	0	0	---
	Tofo	15 (9)	25(11)	27(11)	33(13)	22(8)	0.402
	Agregado	13(9)	7(4)	6(3)	2(1)	6(5)	0.303
	DC	9(8)	9(8)	7(6)	10(8)	9(7)	0.779
	Erosión	0	0	0	0	0	---
	Doppler	23(13)	26(12)	25(12)	24(11)	24(12)	0.790

En el análisis de fiabilidad se observó una doble fuente de variabilidad, ya que los resultados dependían tanto del tipo de lesión ecográfica como de la región dónde se localizara dicha lesión. De hecho en la 1MTF la señal Doppler, las erosiones, los tofos y el DC tuvieron datos de fiabilidad buenos o excelentes. En la rodilla la fiabilidad en la valoración de los tofos era solo moderada, pero se mantenían buenos datos para el doble contorno o para la señal Doppler. Destacaba, además que en el resto de articulaciones exploradas los datos de fiabilidad para los distintos signos eran peores con excepción de la señal Doppler.

A nivel de tendones los datos resultaron buenos o excelentes para el tendón rotuliano, con peores resultados para el resto. En la siguiente tabla se exponen los datos de fiabilidad de las distintas lesiones en los diferentes tendones examinados:

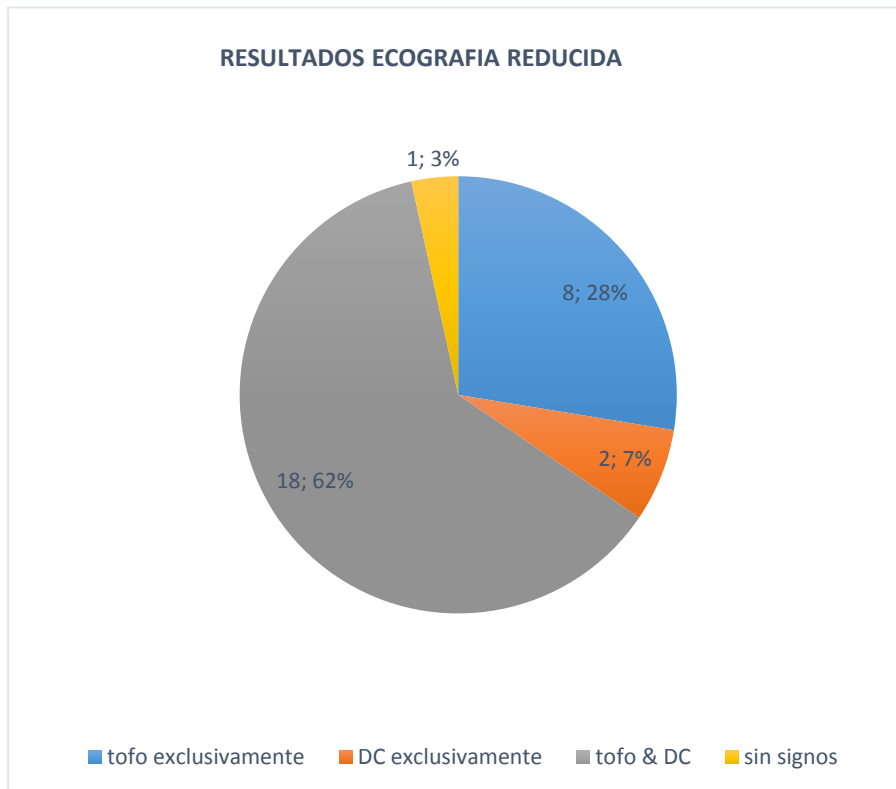
Fiabilidad interlector para lesiones elementales ecográficas en tendones. Expresado en nº lesiones y nº pacientes							
		Lector 1	Lector 2	Lector 3	Lector 4	Lector 5	Coeficiente kappa
Rotuliano	Tofo	15(7)	21(7)	14(7)	13(6)	14(7)	0.848
	Agregado	0	6(6)	0	2(1)	1	---
	Doppler	6(5)	7(6)	6(5)	5(4)	6(5)	0.860
Tibial anterior	Tofo	2(2)	3(3)	5(5)	1	3(3)	0.614
	Agregado	1	1	2(2)	0	2(2)	---
	Doppler	0	1	3(2)	1	2(2)	---
Tibial posterior	Tofo	3(3)	4(3)	1	3(3)	4(3)	0.704
	Agregado	0	0	3(2)	2(2)	1	---
	Doppler	1	0	2(2)	1	2(2)	---
Peroneos	Tofo	1	0	2(2)	4(3)	4(3)	---
	Agregado	2(2)	3(3)	6(5)	2(2)	1	0.344
	Doppler	4(4)	2(2)	2(2)	3(3)	2(2)	0.504

1.6 Factibilidad

Las localizaciones de tobillos, tarsos y los signos de punteado y de agregado hiperecoicos fueron excluidas por tener una fiabilidad entre moderada o baja (ver tablas de resultados de fiabilidad en apartado previo). No se incluyeron las áreas hiperecoicas (tofós) en tendón a pesar de ser fiables y frecuentes (especialmente en tendón rotuliano), ya que daban información redundante a la ofrecida por las rodillas o las 1MTFs. La señal Doppler y las erosiones se excluyeron como signos de diagnóstico ya que son frecuentes en otros tipos de artritis. En resumen se escogieron exclusivamente dos lesiones ecográficas típicas de gota (DC y tofo) en cuatro articulaciones (ambas rodillas y 1ªs MTFs).

Al analizar el resultado en nuestra cohorte aplicando el test el 97% de nuestros pacientes podrían ser diagnosticados. Más en detalle con esta exploración ecográfica podíamos observar tofos en 1MTF y rodilla en 20 (69%) y 23 (79%) pacientes respectivamente y DC en 1MTF y rodilla en 14 (48%) y 12 (41%). Un paciente de nuestra cohorte (3%) escaparía al diagnóstico de gota con esta exploración reducida, sin embargo presentaba tofos en los recesos mediales de los tobillos y otro en tibial anterior (localizaciones no incluidas en el test propuesto).

En el siguiente gráfico se ilustran los hallazgos encontrados:



En el análisis de la duración de todos los exámenes ecográficos basales en nuestros pacientes, el examen ecográfico completo según nuestro protocolo inicial (6 lesiones en 16 articulaciones y 8 tendones) tuvo una duración media de 42.88 ± 16.22 minutos. El cálculo del tiempo para la realización de la exploración reducida resultó de una duración media de 6.14 ± 1.18 minutos de examen ecográfico por paciente.

1.7 Resumen de los hallazgos descriptivos

Nuestra investigación muestra que hallazgos ecográficos elementales característicos de gota aparecen en la gran mayoría de pacientes con gota crónica y activa. Las localizaciones más afectadas por estas lesiones fueron las rodillas y las primeras metatarso-falángicas. Los resultados de fiabilidad fueron variables dependiendo de la lesión y localización donde se

encontrara dicha lesión, no obstante la fiabilidad fue excelente para la visualización de la señal Doppler y buena para el DC y tofos en las localizaciones más prevalentes. Todo ello permite concluir que la ecografía puede utilizarse como herramienta diagnóstica en pacientes con gota crónica.

Un examen ecográfico de seis minutos de duración en los que se buscan dos lesiones elementales (DC y tofo) en cuatro articulaciones (rodillas y 1 MTF de forma bilateral) es fiable y factible para el diagnóstico de gota, y respalda el uso de la ecografía como test complementario diagnóstico en la práctica clínica y en futuro estudios de investigación.

Los resultados presentados en este capítulo fueron publicados en 2012 en la revista “Clinical and Experimental Rheumatology” (**ver ANEXO 1**)

2. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

2.1 Antecedentes

Se define hiperuricemia asintomática como una concentración de ácido úrico en suero igual o superior a 7.0 mg/dl sin la presencia de síntomas o signos clínicos. La incidencia anual de gota es del 0.5% en sujetos con niveles de ácido úrico sérico entre 7.0 y 8.9 mg/dl elevándose hasta el 4.9% en aquellos que tienen niveles superiores a 9.0 mg/dl (43). Un estudio de seguimiento a lo largo de 14 años de pacientes con hiperuricemia entre 7.0 y 7.9 mg/d observó que exclusivamente un 12% desarrollaron gota (44). En la actualidad no existen predictores precisos para el desarrollo de gota en este tipo de población y por tanto se ignora que pacientes son los que finalmente sí desarrollarán la enfermedad y podrían beneficiarse de un tratamiento precoz hipouricemiante. En este contexto decidimos analizar la prevalencia de gota en pacientes con hiperuricemia y paralelamente investigar la precisión de la ecografía en el diagnóstico de gota.

2.2 Características demográficas y resultado del examen microscópico de líquido articular

Se incluyen para el estudio 26 pacientes con hiperuricemia asintomática. De ellos 24 (92%) eran varones, con una edad media de 56.3 ± 1.2 años (rango: 29-78 años) y un urato sérico medio de $8,5 \pm 0.7$ mg/dl (rango de 7,1- 9.9mg/dl). La duración media de la hiperuricemia documentada era de $6,2 \pm 5,8$ años (rango 2-28). En 9 pacientes (34.6%) se identificaron cristales de UMS en el líquido articular.

2.3 Resultados de la evaluación ecográfica

11 pacientes (42.3%) presentaron lesiones ecográficas típicas de gota, 9 con tofos (áreas hiperecoicas) y 7 con signo de doble contorno. Cinco pacientes presentaban ambas lesiones. Analizando el conjunto de pacientes se encontraron 25 lesiones elementales, que se localizaban en 9 rodillas y en 6 1MTFs.

2.4 Validez diagnóstica de la ecografía en la hiperuricemia asintomática

La sensibilidad y especificidad de la ecografía como herramienta diagnóstica al compararlo con la demostración microscópica de cristales fue del 100% y 88,2% respectivamente. El valor predictivo positivo fue 81,8%, el valor predictivo negativo fue 100%, con un valor de razón de probabilidad positiva de 5,5.

La fiabilidad interlector para las imágenes ecográficas fue 0,87 para DC, 0.79 para tofo y 0,93 para la señal Doppler.

2.5 Resumen de los hallazgos en hiperuricemia asintomática

Basándose en la demostración de cristales en líquido articular este estudio observa una prevalencia de gota del 34% en pacientes con hiperuricemia asintomática. Se demuestra además que los signos ecográficos de DC y tofo se asocian con la presencia de cristales de UMS en la misma articulación, y por tanto que la ecografía puede ser utilizada como herramienta de diagnóstico de gota.

Los resultados presentados en este capítulo fueron publicados en 2012 en la revista “Annals of the Rheumatic Diseases” (ver ANEXO 2)

3. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN

3.1 Antecedentes

En la actualidad existen tratamientos efectivos en gota que pueden conseguir la remisión de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos. De hecho, existen pocas enfermedades reumáticas crónicas en las que se pueda alcanzar la curación, como sería el caso de la gota, en la que los depósitos de ácido úrico pueden desaparecer y con ello se puede frenar el daño estructural y la inflamación. El objetivo del tratamiento hipouricemiante es alcanzar concentraciones por debajo del nivel de saturación para evitar la formación de cristales y disolver los ya existentes (9) y se ha demostrado una correlación inversa entre los niveles de urato sérico y la velocidad de reducción de tofos subcutáneos (34)

Teniendo en cuenta que una de las propuestas de medidas de resultados de OMERACT es la evaluación de la “carga de depósitos” (33) nuestro objetivo fue investigar la utilidad de la ecografía en la monitorización de depósitos.

Sin embargo hasta la actualidad pocos estudios han evaluado la utilidad de la ecografía en la monitorización de la enfermedad (34–36). La ecografía podría hacerlo de forma más directa y precisa que otros parámetros clínicos o de laboratorio ya que puede informar de la presencia y tamaño de esos depósitos.

Además al ser una herramienta que permite la evaluación de la actividad inflamatoria la señal Doppler también los permitiría evaluar su evolución y detectar actividad inflamatoria residual. Previo a nuestro estudio no existen estudios que hayan investigado este aspecto de forma sistemática.

3.2 Monitorización de la actividad inflamatoria

De los 29 pacientes incluidos inicialmente en el primer estudio (ver resultados del descriptivo), 5 no continúan las revisiones (pérdida de seguimiento), por tanto 24 pacientes son los que se analizan posteriormente. 23 (95.8%) eran varones con una media de edad de 60.8 ± 11 años. La

mediana de la duración de la enfermedad fue 10.3 (IQR 2-15). En el momento basal 10 pacientes (42%) estaban siendo tratados con alopurinol, 17 pacientes (71%) con colchicina, y 12 pacientes (50%) con AINEs.

3.2.1 Evolución de los parámetros clínicos y de laboratorio

El 42% de los pacientes alcanzaron niveles de uricemia por debajo de 6 mg/dl a los 6 meses y el 62% a los 12 y 24 meses. El número de brotes, los niveles séricos de urato, la valoración global del paciente, el número de articulaciones dolorosas y tumefactas se redujeron de forma progresiva y significativa. También se encontró una reducción en los reactantes de fase aguda, aunque sin significación estadística. Los resultados se ilustran en la siguiente tabla:

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
VGP	24.1 ± 19.2	16.2 ± 13.9	16 ± 14.8	9.14 ± 8.35 *
Articulaciones inflamadas	1 (0, 1)	0 (0, 1)*	0 (0, 0.5)*	0 (0, 0.25)
Articulaciones dolorosas	1 (0, 2.75)	0 (0, 0.75)*	0 (0.0.5)*	0 (0, 0)***
VSG mm/h	14.24 ± 15.85	9.29 ± 8.48	7.47 ± 6.17	8.47 ± 7.5
PCR mg/dl	10.66 ± 19.3	2.97 ± 2.39	2.88 ± 2.02	5.83 ± 10.4
Uricemia mg/dl	8.87 ± 1.85	6.5 ± 1.4 ***	5.89 ± 0.97 ***	5.33 ± 1.36 ***
Pacientes con úrico < 6mg/dl (%)	0	10 (42%) **	13 (62%) ***	13 (62%) ***
Brotes de gota desde la visita anterior	1 ± 0	0.58 ± 1.2	0.38 ± 0.67 ***	0.41 ± 0.8 **

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Resultados expresados en Media ± sd; o Mediana (RIC)

Cuando se analizó el número de brotes entre los pacientes que habían alcanzado el objetivo terapéutico (uricemia < 6 mg/ dl), se observó que solo un paciente había tenido un brote en los primeros seis meses de seguimiento, otro paciente en el segundo semestre de seguimiento y 2 pacientes en el último año.

En la visita final 17 pacientes (71%) se trataban con alopurinol y 4 (16.6%) con una combinación de alopurinol y benzobromarona. El porcentaje restante (3 pacientes) no tenía tratamiento en la última visita por falta de cumplimiento terapéutico. Además hay que destacar que en esta última visita 3 pacientes seguían en tratamiento con AINEs y 14 con colchicina profiláctica.

3.2.2 Evolución de los parámetros ecográficos indicadores de inflamación

En la primera visita se encontró señal Doppler en el 50 % de las regiones examinadas, afectando a un 95.8% de los pacientes. Concretamente se encontró señal Doppler en el 52% de las 1MTFs (en el 66.7% de los pacientes); en el 76% de las rodillas (87.5% de los paciente); y en el 21% de los tendones rotulianos (37.5% de los pacientes).

En el seguimiento al año y dos años la puntuación global de la señal Doppler así como el número de regiones con señal Doppler positiva disminuyeron significativamente. Al analizar la evolución de la señal Doppler según regiones, la 1ªMTF parecía la localización que cuantitativamente se reducía de forma más llamativa y precoz.

Es destacable que a los dos años un alto porcentaje de pacientes (72%) presentaba señal Doppler en alguna localización (considerando cualquier intensidad) ; y sucedía a pesar de un adecuado control clínico de los pacientes (ver apartado anterior: evolución de parámetros clínicos y de laboratorio).

En la siguiente tabla se muestra la evolución de la señal Doppler a lo largo de los dos años:

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
Puntuación Doppler 1MTF	1.63 ± 1.69	1.08 ± 1.38	0.5 ± 0.96 ***	0.24 ± 0.62***
% 1MTFs con Doppler	52%	35.4%	18.7%**	14.6%**
Puntuación Doppler t. rotuliano	0.52 ± 0.79	0.33 ± 0.7	0.38 ± 0.82	0.09 ± 0.3*
% t. rotuliano con Doppler	21%	15.2%	15.2%	4.3%*
Puntuación Doppler rodilla	2.25 ± 1.29	2.13 ± 1.46	1.71 ± 1.3	1.2 ± 1.15**
% rodillas con Doppler	76%	67.3%	63%	36.9%***
Puntuación Doppler total	4.38 ± 2.39	3.46 ± 2.47	2.54 ± 2.1 ***	1.55 ± 1.54 ***
Nº localizaciones con Doppler	2.92 ± 1.24	2.29 ± 1.55	1.88 ± 1.48 **	1.18 ± 1.1 ***
% pacientes con Doppler	95.8%	83.3%	91%	72.7%*

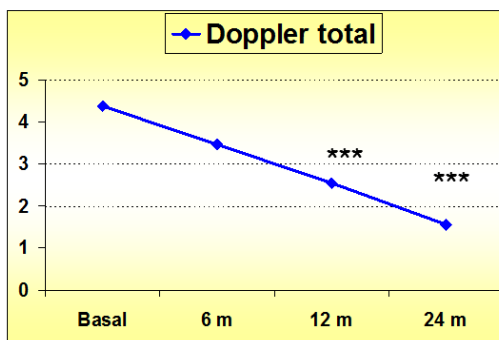
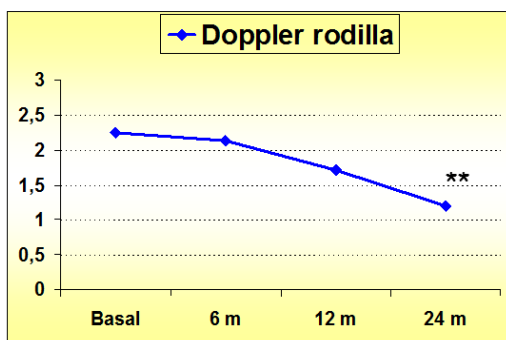
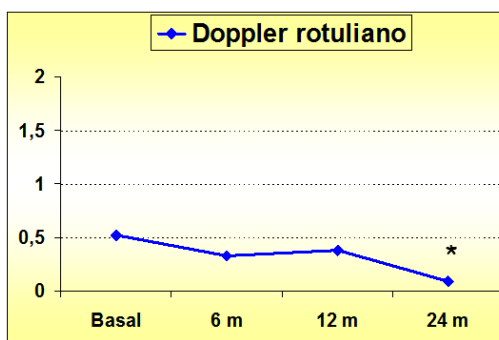
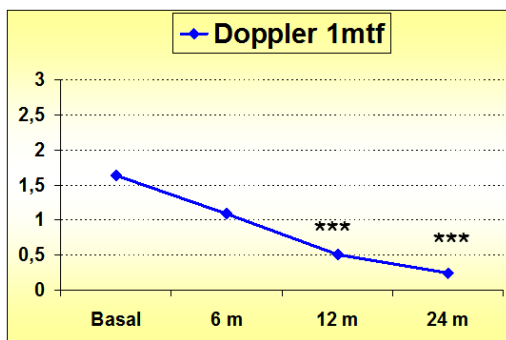
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Resultados expresados en Media ± sd; o Mediana (RIC)

Para analizar si la reducción de la señal Doppler era independiente del azar o de un error en la medida, se calculó el “mínimo cambio detectable” (MCD). El cálculo demostró un MCD para la puntuación global de Doppler de 1.92. Esta cifra fue menor que la diferencia entre la puntuación basal y la puntuación a los dos años que fue de 2.83. Este resultado nos indica que la evaluación de la señal Doppler en la ecografía sí podía resultar una herramienta sensible al cambio.

3.2.3 Correlación entre parámetros clínicos y los parámetros ecográficos de inflamación.

No se observó correlación significativa entre los niveles de ácido úrico, los parámetros clínicos y los parámetros ecográficos.

Las siguientes gráficas ilustran la reducción de la señal Doppler en los dos años de seguimiento:



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

En las siguientes imágenes se ilustran los cambios ecográficos producidos en la cohorte:

Figura 1/Caso 1:

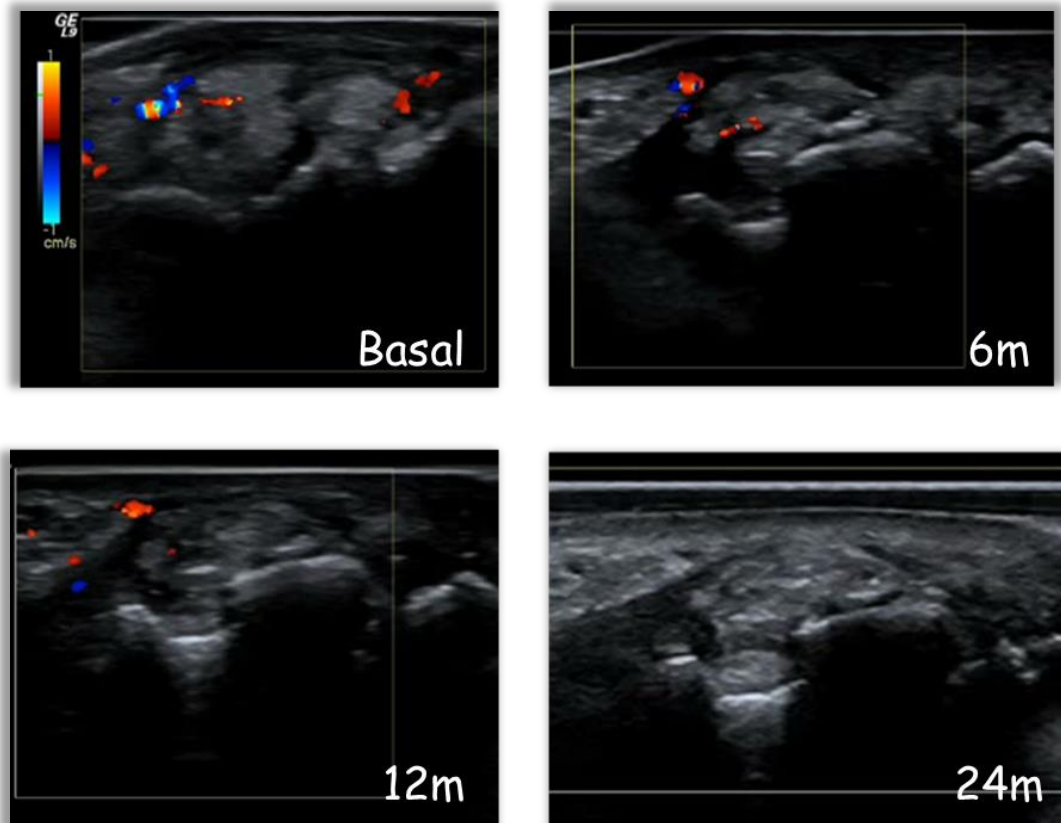
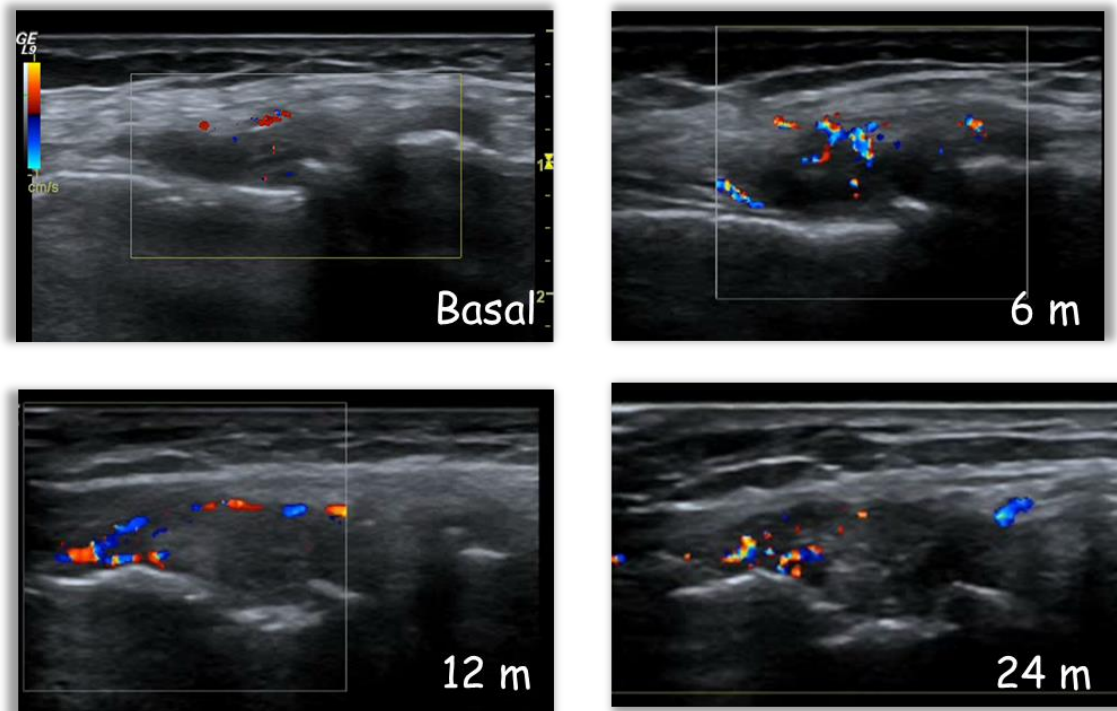


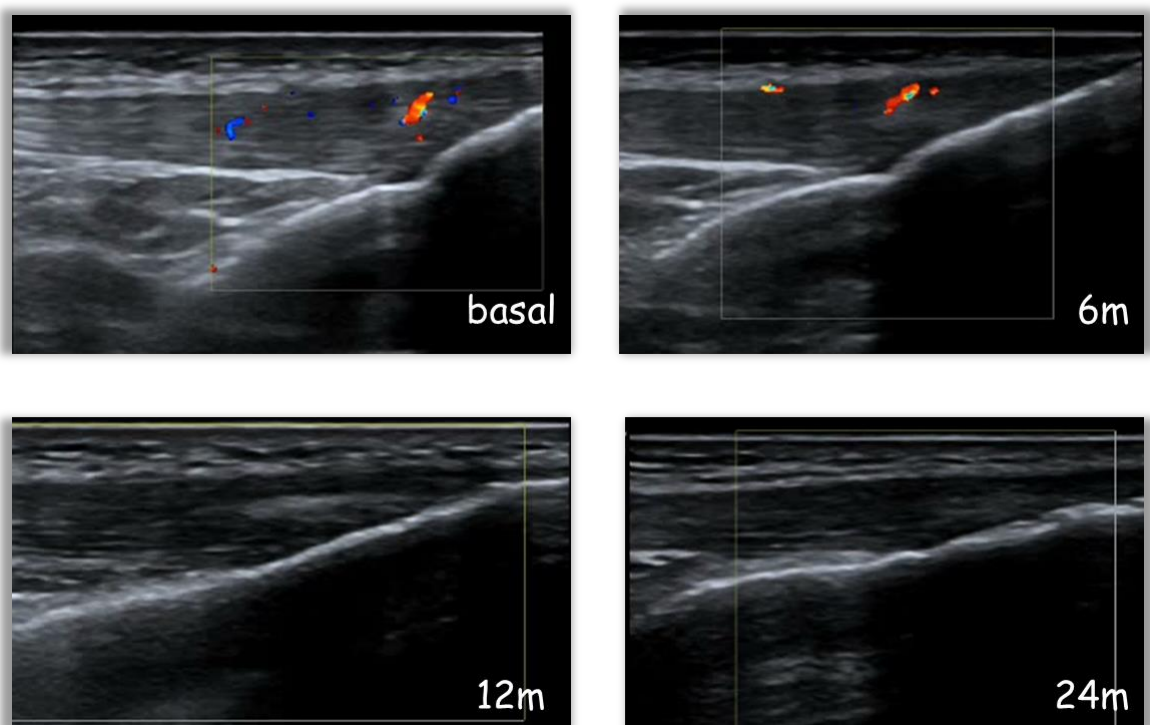
Imagen longitudinal en 1MTF donde se observa tofo y erosión de la cortical ósea. Se puede observar la evolución de la señal Doppler que rodea al tofo en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses, con resolución en la última visita. Este paciente fue tratado con Alopurinol 200mg y presentó buen control clínico y uricemias <6 mg/dl desde los 6 meses. Uricemia final a los 24 meses: 4.7 mg/dl

Figura 2/Caso 2:



Imágenes longitudinales de receso lateral de la rodilla donde se observa tofo, y persistencia de señal Doppler durante los dos años de seguimiento. Este paciente fue tratado con Alopurinol 200mg, con buen control de las manifestaciones clínicas y uricemias <6 mg/dl desde los 6 meses. Uricemia final: 5.7 mg/dl.

Figura 3/Caso 3:



Imágenes longitudinales de inserción distal de tendón rotuliano donde se observa imagen hiperecoica y señal Doppler que desaparece a los 12 meses. Se. Este paciente fue tratado con Alopurinol 300mg y presentó buen control clínico y uricemias <6 mg/dl desde los 6 meses. Uricemia final 5.3 mg/dl

3.2.4 Resumen de los hallazgos de la monitorización de la inflamación

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte en el seguimiento a dos años muestran una mejoría significativa de la señal Doppler en paralelo a la mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio, lo que nos indica la validez de constructo de la señal Doppler como medida de monitorización. Se demuestra también que los cambios observados son superiores a la variabilidad inherente de la prueba, por lo que podemos concluir que la evaluación de la señal Doppler es sensible al cambio. Como segunda conclusión se observa una elevada persistencia de señal Doppler a pesar del buen control clínico, lo que genera una nueva interrogación sobre la precisión de las actuales medidas de respuesta en gota.

Los resultados presentados en este capítulo fueron publicados en 2015 en la revista “Clinical and Experimental Rheumatology” (ver **ANEXO 1**)

3.3 Monitorización ecográfica de los depósitos de UMS

3.3.1 Datos demográficos y ecográficos basales

Para este estudio se analizan de los datos disponibles de 23 pacientes de nuestra cohorte que continuaron el seguimiento. 96% eran hombres; con edad media 59.7 ± 11.3 . La duración media de la enfermedad fue de 10.1 ± 9.4 años. La uricemia media basal correspondía a 8.85 ± 1.89 mg/dl, con una PCR y VSG de 11.3 ± 20 , 15 ± 16 , respectivamente. La mediana del número de regiones dolorosas y tumefactas fue de 1 (RIC 0-3) y 1 (RIC 0-1), respectivamente, y la media de la valoración global del paciente fue de 23.6 ± 19.8 . En la primera visita 56.5% de los pacientes estaban siendo tratados con AINEs, 82.6% con colchicina, 78,3% con alopurinol (de ellos el 61% tenían dosis menores a 300mg). Ningún paciente recibía otro tipo de terapia hipouricemiante.

En la evaluación ecográfica basal de este grupo de pacientes encontramos 34 localizaciones con signo de DC en el 73.9% de los pacientes, con una media de 1.5 por paciente. 18 se localizaban en 1MTF (en el 52.2% de los pacientes) y 16 en cartílago condíleo (en el 47.8% de

los pacientes). Además se encontraron 95 tofos en total (en el 91,3% de los pacientes) con una media de 4.13 ± 2.5 por paciente. 30 tofos se localizaban en 1MTF (en el 78.3% de los pacientes), 46 en los recesos de rodillas (en 73,9%) y 19 en tendón rotuliano (en el 56.5% de los pacientes).

3.3.2 Evolución de los parámetros clínicos y de laboratorio

En la última visita (24 meses) 19 pacientes (87%) recibían tratamiento con alopurinol y tres pacientes en tratamiento combinado de alopurinol y benzobromarona. El paciente restante que no estaba en esta última visita con tratamiento hipouricemiante se debe a falta de cumplimiento terapéutico. Dos pacientes (8.7%) continuaban en tratamiento con AINEs, y 14 (60.8%) con colchicina. En la siguiente tabla se muestra la evolución de los parámetros clínicos y de laboratorio.

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
VGP	23.6 ± 19.8	$13 \pm 14.1^*$	14.5 ± 14.7	$8.8 \pm 7.7^{**}$
Articulaciones inflamadas	1 (0, 1)	0 (0, 1)*	0 (0, 0.7)**	0 (0, 0.1)*
Articulaciones dolorosas	1 (0, 3)	0 (0, 1)*	0 (0, 0.7)*	0 (0, 0)**
VSG mm/h	15 ± 16	9.3 ± 8	$6.9 \pm 6.2^*$	8.2 ± 6.2
PCR mg/dl	11.3 ± 20	2.8 ± 2.8	3 ± 2.2	4.3 ± 7.4
Uricemia mg/dl	8.8 ± 1.9	$6.5 \pm 1.4^{***}$	$5.9 \pm 1^{***}$	$5.3 \pm 1.2^{***}$
Pacientes con úrico < 6mg/dl (%)	0	9 (41%) **	13 (65%) ***	11 (58%) ***
Brotos de gota desde la visita anterior	1 ± 0	$0.19 \pm 0.4^{***}$	$0.24 \pm 0.4^{***}$	$0.33 \pm 0.8^{**}$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Resultados expresados en Media \pm sd; o Mediana (RIC)

Como se puede observar aumenta el porcentaje de pacientes con valores de uricemia menores a 6mg/dl, y se reduce de forma progresiva y significativa el número de brotes de gota desde la visita anterior, el nivel de ácido úrico sérico, la valoración global del paciente y el número de

articulaciones dolorosas y tumefactas. Los reactantes de fase aguda disminuyen pero sin alcanzar significación estadística

3.3.3 Evolución de los parámetros ecográficos: signo de doble contorno y tofos

La presencia de DC en 1MTFs se redujo de forma significativa a los 6 meses, al año y a los dos años; en rodillas la reducción fue significativa a partir del año. El número total de localizaciones con DC se redujo de 34 a 9, y el porcentaje de pacientes con presencia de DC en alguna localización de 73.9 a 28.6%. Igualmente se redujeron de forma significativa los tofos en 1 MTF a partir del año, y en rodilla a partir de los 2 años. El número total de tofos pasó de 95 a 65. Curiosamente no se consiguió una reducción significativa en los tofos de los tendones rotulianos.

En la siguiente tabla se ilustran estos resultados:

		Basal	6 meses	12 meses	24 meses
DC en 1MTFs	Número	18	11	5	3
	Media \pm SD	0.78 \pm	0.48 \pm 0.66*	0.24 \pm 0.44 **	0.14 \pm 0.36
	% pacientes	0.85	39.1%	23.8%	**
		52.2%			14.3%
DC en rodillas	Número	16	11	7	6
	Media \pm SD	0.70 \pm	0.48 \pm 0.79	0.33 \pm 0.65*	0.29 \pm 0.64*
	% pacientes	0.82	30.4%	23.8%	19%
		47.8%			
DC total	Número	34	22	12	9
	Media \pm SD	1.5 \pm 1.2	0.9 \pm 1.2*	0.6 \pm 0.8**	0.4 \pm 0.8 **
	% pacientes	73.9%	56.5%	38.1%	28.6%
Tofos en 1MTFs	Número	30	24	16	14
	Media \pm SD	1.3 \pm 0.8	1 \pm 0.9	0.7 \pm 0.8**	0.7 \pm 0.8***
	% pacientes	78.3%	65.2%	52.4%	47.6%
Tofos en rodillas	Número	46	45	36	35
	Media \pm SD	2 \pm 1.5	1.9 \pm 1.5	1.7 \pm 1.5	1.7 \pm 1.5 *
	% pacientes	73.9%	69.6%	72.4%	71.4%
Tofos en t. rotuliano	Número	19	17	17	16
	Media \pm SD	0.8 \pm 0.8	0.7 \pm 0.8	0.8 \pm 0.8	0.7 \pm 0.8
	% pacientes	56.5%	47.8%	52.4%	52.4%
Tofos total	Número	95	86	67	65
	Media \pm SD	4.1 \pm 2.5	3.7 \pm 2.7*	3.3 \pm 2.5 **	3.1 \pm 2.3 ***
	% pacientes	91.3%	82.6%	81%	81%

* $P < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

En la siguiente figura se ilustra la evolución de los signos ecográficos en algunos de los pacientes de la cohorte:

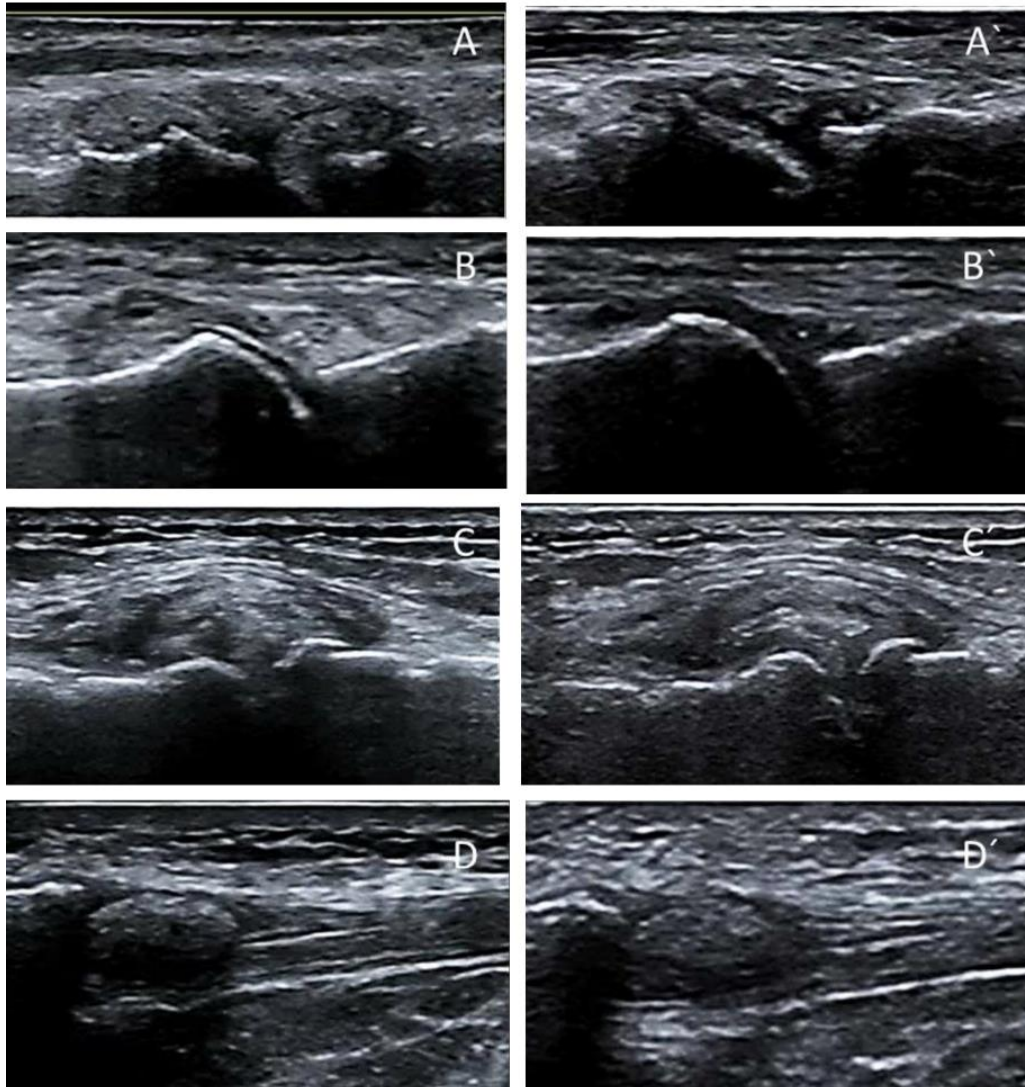


Figura 1: **A:** Imagen de tofo en 1 MTF en visita basal. **A':** Resolución del tofo a los 18 meses. **B:** Imagen de signo de doble contorno en 1 MTF en visita basal. **B':** Resolución del signo de doble contorno a los 12 meses. **C:** Imagen de tofo en receso medial de la rodilla. **C':** Persistencia del tofo a los dos años. **D:** Imagen de tofo en inserción proximal de tendón rotuliano. **D':** Persistencia del tofo a los dos años.

Para analizar la sensibilidad al cambio también se calculó el “mínimo cambio detectable” que fue de 0,52 y 0,69 para la media de DC y tofos respectivamente. El cambio observado a los dos años en nuestra muestra fue mayor a estas cifras: 1.05 y 1,03 para DC y tofo respectivamente.

No se encontró correlación entre la disminución de los brotes y los parámetros ecográficos, tampoco entre la reducción de la uricemia y la reducción en el número de tofos. Sin embargo sí se observó correlación significativa entre el descenso de la uricemia y la reducción del número de localizaciones con DC con un r de 0.492 ($p=0.038$)

3.3.4 Resumen de hallazgos sobre la monitorización de depósitos

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte en el seguimiento a dos años muestran una reducción significativa de los depósitos de UMS detectados por ecografía (tofos y signo de doble contorno) en paralelo a la mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio. Se demuestra también que los cambios observados son superiores a la variabilidad inherente de la prueba y una correlación significativa entre la reducción de la uricemia y del signo de doble contorno, por lo que podemos concluir que la evaluación ecográfica en la gota es sensible al cambio y útil como herramienta de monitorización.

Equivalente a lo observado en la investigación de la monitorización de la actividad inflamatoria el presente trabajo demuestra persistencia de depósitos a los dos años a pesar del buen control clínico, lo que abre nuevas incógnitas sobre la forma idónea de evaluar la respuesta terapéutica.

Los resultados de este apartado están pendientes de publicación.

3.4 Evaluación del cumplimiento terapéutico.

3.4.1 Antecedentes

Diversos estudios en gota han reflejado pobres tasas de adherencia terapéutica a pesar de tratarse de una enfermedad crónica para la que existen tratamientos efectivos, que permiten la desaparición de las manifestaciones clínicas. Estos estudios muestran tasas de adherencia entre el 26 y el 74% (49–51). Se desconocen las razones de este peor cumplimiento respecto a otras enfermedades reumáticas, aunque se han sugerido diferentes factores asociados al tipo de pacientes, al sistema sanitario, a la medicación, etc (49,50,52,53). Por ello, paralelo al estudio de evaluación de la ecografía se decidió analizar el cumplimiento terapéutico en nuestra cohorte y evaluar la presencia de factores asociados a mala adherencia terapéutica.

3.4.2 Hallazgos de cumplimiento y adherencia terapéutica

De los 34 pacientes iniciales de la cohorte (con o sin confirmación microscópica) nueve interrumpieron el seguimiento en el primer año (25%); tres de ellos únicamente acudieron a la primera visita y el resto de los que discontinuaron el estudio fueron seguidos durante una media de 4 meses. De los 29 incluidos en los que se hizo confirmación microscópica 4 pierden el seguimiento (14%). Se compararon parámetros demográficos, clínicos, presencia de distintas comorbilidades y medicación en este grupo de pacientes con el resto de pacientes “cumplidores” y no se encontraron diferencias significativas salvo en una mayor frecuencia de hiperuricosuria (66.7 vs 21.7 %, p 0.03) y de litiasis renal (33% vs 0% p < 0.01) en el grupo que interrumpió el seguimiento.

De los 25 pacientes que continuaron el seguimiento durante el primer año un 83,3% comentaron falta de cumplimiento terapéutico previamente en los tratamientos que se las habían indicado para la gota antes de la inclusión en este estudio; y en las causas de la interrupción únicamente un 11,1% declararon haber suspendido la colchicina o el alopurinol por efectos adversos.

Durante el año de seguimiento en el estudio 8% suspendieron la colchicina por molestias gastrointestinales, 8% suspendieron el alopurinol por brotes de gota y 24% reconocieron “olvidos ocasionales” en la medicación.

Se compararon distintos parámetros clínicos y ecográficos en función de los cinco indicadores de mala adherencia: el autoinforme de falta de cumplimiento, la falta a la consulta (≥ 1), tener brotes inflamatorios (≥ 1), el ácido úrico final sUA ≥ 6 mg/dL, y la falta de mejoría en los parámetros ecográficos.

Entre los que se autodenominaban no cumplidores frente a cumplidores únicamente se observó una menor frecuencia de uricosuria <250 mg/day (0% versus 35,7%, $P = 0,026$).

Al comparar los pacientes que no faltaron a ninguna consulta frente a los que si, únicamente se observó en estos últimos un mayor IMC ($31 \pm 3,4$ versus $27 \pm 3,8$ kg/m², $P = 0,043$) y que se trataron más frecuentemente con benzobromarona (20% versus 0%, $P = 0,043$).

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con brotes o sin ellos durante el primer año de seguimiento.

La presencia de ácido úrico sérico final > 6 mg/dl únicamente se asoció a una falta de mejoría en la exploración ecográfica.

3.4.3 Resumen de resultados

Este trabajo demuestra una importante tasa de interrupción del seguimiento y de “olvidos ocasionales” en la toma de medicación. Se encontraron pocas diferencias en los parámetros clínicos y demográficos que diferenciaron cumplidores de no cumplidores. En los indicadores de falta de respuesta se observa que el único factor asociado a una uricemia final mayor a 6mg/dl es la ausencia de respuesta ecográfica.

Los resultados de este apartado fueron publicados en el siguiente artículo: *“Silva L1, Miguel ED, Peiteado D, Villalba A, Mola M, Pinto J, Ventura FS. Compliance in gout patients. Acta Reumatol Port. 2010 Oct-Dec;35(5):466-74”*

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1 La ecografía como herramienta diagnóstica.

1.1 Prevalencia de las lesiones ecográficas

La identificación de cristales en el líquido articular o tofo continúa considerándose el método diagnóstico fundamental, recomendado como gold standard en las principales guías de manejo de gota, y también en los últimos criterios de clasificación ACR/EULAR publicados en 2015 (10) (9) (8). Sin embargo según reflejan algunos estudios, y por causas diversas, la artrocentesis para la obtención de líquido articular no se utiliza en la práctica clínica tan habitualmente como debiera hacerse, y el diagnóstico se basa en muchas ocasiones en criterios clínicos (11) (54) (8).

Por ello en los últimos años distintas modalidades de imagen comienzan a utilizarse para mejorar el diagnóstico. Concretamente la ecografía, debido a sus propiedades físicas, es una técnica precisa para la detección de material cristalino, ya que los cristales de urato monosódico producen un reflejo ecográfico más intenso que el reflejo de los tejidos colindantes, por lo que pueden identificarse fácilmente (20). Una utilidad añadida de la ecografía es su uso como herramienta en la realización de artrocentesis guiada, ya que facilita la selección de las áreas afectadas con líquido sinovial o depósito de cristales, para su extracción y análisis. También permite realizar infiltraciones terapéuticas de forma precisa en la zona afectada (55).

La posibilidad de utilizar la ecografía como herramienta diagnóstica en gota se inicia con distintos trabajos que demostraban una elevada especificidad y sensibilidad para algunas lesiones ecográficas (17) (24) (28), y nuestro propósito fue mejorar ese rendimiento diagnóstico ecográfico investigando distintos aspectos de validez escasamente estudiados hasta el momento. Para conseguirlo evaluamos una cohorte de pacientes con gota confirmada mediante el gold standard. En estos pacientes se realizó una exploración ecográfica extensa,

buscando distintas lesiones elementales en localizaciones donde normalmente aparecen más síntomas. Nos limitamos exclusivamente a los miembros inferiores ya que se afectan habitualmente más que los miembros superiores en esta enfermedad (5).

Nuestros resultados mostraron que todos los pacientes tenían un importante porcentaje de alteraciones ecográficas. Podía observarse algún grado de inflamación (señal Doppler positiva) en alguna de las localizaciones examinadas en todos los pacientes. Y también en la mitad se observaba al menos una erosión. Pero además se encontraba al menos una lesión ecográfica específica de gota en alguna localización. De hecho, en un examen ecográfico tan extenso la mediana de tofos fue de 5, y se encontraron tofos en 1MTF en casi el 70% de los pacientes, y en rodillas en casi el 80%. Se objetivó DC en el 48 y 41% de los pacientes en 1MTF y rodillas, respectivamente.

Estos porcentajes fueron similares a otros trabajos que objetivaban DC en las rodillas del 43.7% de los pacientes (22), o en 22% de 1MTFs (17). Estas frecuencias se incrementaron en estudios que exploraban articulaciones sintomáticas, encontrando signo de DC y tofo en el 92% y el 100% de las articulaciones, respectivamente (20). Cuando los estudios se realizaban en pacientes con estadios más precoces de la enfermedad, como es el trabajo de Ottaviani, se encontraban frecuencias similares a las nuestras para el signo de DC en rodilla (46.7%) y 1MTFs (40%) pero menores para la presencia de tofos en ambas localizaciones (26.7%) (25). La mayor presencia de tofos en nuestro estudio puede deberse a que se trata de pacientes con una enfermedad de mayor duración (media de 8,5 años) y con mal control clínico (uricemia media basal de 8.86 mg/dl).

1.2 Validez de contenido

En nuestra cohorte la ecografía mostró diversas alteraciones localizadas en las articulaciones como son el derrame y los depósitos de cristales en el tejido sinovial (definidos ecográficamente como punteados, agregados, áreas hiperecoicas), pero también objetivó

alteraciones a nivel de los tendones, tanto intra como peritendinoso, también depósitos en el cartílago (DC), erosiones en la cortical ósea y alteraciones en el flujo vascular, reflejando un incremento vascular inflamatorio. Todo ellos son aspectos que se relacionan con el depósito de urato en los tejidos, por tanto la ecografía permite evaluar directamente el daño tisular producido por los cristales. Podemos decir que la ecografía actúa como una herramienta diagnóstica que evalúa directamente las consecuencias de la enfermedad, mostrando validez de contenido.

1.3 Fiabilidad.

Pocos estudios habían examinado este aspecto previamente. De hecho únicamente un estudio de Pérez-Ruiz y colaboradores había analizado la fiabilidad en la evaluación ecográfica del tofo, mostrando muy buena correlación intraobservador ($k > 0.9$) y buena correlación interobservador en la medición del diámetro y volumen de los tofos ($k=0.71 - 0.83$) (34). Un segundo estudio de Wright y colaboradores en gota también había encontrado buena fiabilidad interobservador pero exclusivamente para erosiones óseas o para depósitos en tejidos blandos ($k=0.87$ y 0.76 , respectivamente) (17). En la evaluación de la fiabilidad del DC existía un único estudio previo en rodilla ($k=0.68$) (22) .

Nuestro trabajo amplió la investigación de la fiabilidad de la prueba a seis lesiones elementales, en diversas localizaciones. Nuestros resultados muestran que la ecografía tiene una excelente fiabilidad para la evaluación de las erosiones y la señal Doppler; y buena fiabilidad para las lesiones de DC tanto en 1MTF como en rodilla ($k= 0.69$ y 0.78 , respectivamente). En cuanto a la fiabilidad de los tofos se encontraron buenos resultados para 1MTF ($k=0.74$), y excelente para el tendón rotuliano ($k=0.85$), pero moderados para rodilla ($k= 0.4$).

Otro hallazgo interesante es que la fiabilidad no parecía depender exclusivamente del tipo de lesión sino también de la región en la que se iba a buscar dicha lesión, encontrando

localizaciones especialmente difíciles como los recesos laterales/ mediales de los tobillos, en las que el acuerdo entre los lectores era mucho menor.

Recientemente en 2015, como se comentó en la introducción, el grupo OMERACT ha realizado una actualización de las definiciones de las lesiones elementales y también lleva a cabo un amplio estudio para evaluar la fiabilidad utilizando imágenes estáticas de pacientes con gota, encontrando excelente fiabilidad para el DC y moderada para los tofos. Completan el estudio de fiabilidad con una cohorte de pacientes y en este caso la fiabilidad intra e interobservador para el DC fue solo moderada ($K=0.53$ y 0.47); y buena para los tofos ($k= 0.69$) (31). Estas diferencias entre los resultados entre imágenes estáticas y la cohorte de pacientes probablemente nos indican la necesidad de una mayor estandarización de la técnica.

1.4 Factibilidad.

Como hemos visto la ecografía puede ser útil en el diagnóstico de gota, especialmente en aquellos casos en los que no se haya conseguido un diagnóstico definitivo demostrando la presencia de cristales y puede ser importante en distintos retos en la práctica clínica diaria como el diagnóstico diferencial con otras artritis, en los casos de coexistencia de dos enfermedades articulares, en casos de gota asintomática o discordancia con la analítica.

Sin embargo, una prueba diagnóstica competitiva debe ser aplicable fácilmente en la práctica clínica, debe poder realizarse con bajo coste, con el mínimo tiempo posible y debe ser fácilmente interpretable. Por ello, conociendo la sensibilidad y especificidad de las distintas lesiones y nuestros resultados previos en relación a prevalencia y fiabilidad, diseñamos una exploración que buscara exclusivamente las lesiones específicas y fiables en un número pequeño de localizaciones, donde la afectación era más prevalente.

Nuestra propuesta fue el análisis de dos lesiones elementales validas en cuatro articulaciones. Comprobamos que podía realizarse en un corto periodo de tiempo (6 minutos) y permitía diagnosticar al 97% de nuestra cohorte, cumpliendo parte de los requisitos comentados

inicialmente. La accesibilidad de la prueba dependerá de si se cuenta con ecógrafo en la consulta, lo que permite el acceso inmediato.

Previo a nuestro estudio no encontramos datos de otras propuestas similares. Posteriormente, en 2014, otro grupo español publica la propuesta de un test exploratorio ecográfico consistente en el examen de una articulación, tres cartílagos articulares y tres tendones, para el que encuentran buena sensibilidad y especificidad (84.6% y 83.3%, respectivamente), y un valor predictivo positivo y negativo de 91.7% y 71.4%, respectivamente. En este trabajo analizaban también otras combinaciones en las que se añadían tres articulaciones, aumentando la sensibilidad a 94,5% como sería la valoración de tres articulaciones, pero reducía la especificidad (71.4%), y explicaban que evaluando exclusivamente dos tendones (rotuliano y tríceps) alcanzaban la máxima especificidad (97.6%) reduciendo demasiado la sensibilidad (56).

Una limitación en nuestra investigación es la falta de grupo control en el que aplicar nuestro protocolo reducido, por lo que no podemos deducir su especificidad, aunque consideramos que las lesiones elementales escogidas (tanto DC como los tofos) eran lesiones específicas tal y como se había demostrado en trabajos previos. Otra de las limitaciones era que la población escogida eran pacientes con una duración media larga de la enfermedad y sintomática, por lo que sería de interés evaluar su utilidad en formas recientes o en pacientes con un tratamiento adecuado y buen control clínico durante un tiempo prolongado. También nos planteamos su utilidad en pacientes con hiperuricemia asintomática, lo que llevó a nuestro grupo al siguiente trabajo.

1.5 Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de la hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia asintomática no es considerada una enfermedad, no obstante un porcentaje de estos pacientes desarrollará gota (3) y su asociación con otras comorbilidades plantea dudas sobre su inocuidad (6). Una demostración precoz de daño subclínico permitiría medidas

terapéuticas o preventivas. Técnicas de imagen, entre ellas la ecografía podrían ser útiles en la demostración de daño subclínico al igual que ocurre otras artropatías inflamatorias en remisión donde se demuestra inflamación subclínica (57).

Por ello nuestro siguiente objetivo fue examinar la prevalencia de gota en pacientes con hiperuricemia asintomática utilizando como criterio diagnóstico la demostración de cristales en líquido sinovial, y explorar la validez y utilidad diagnóstica de la ecografía en este tipo de pacientes.

La presencia de cristales en líquido sinovial ya fue demostrada en un estudio clásico de 1982 que encontró UMS en 1 de 19 personas con hiperuricemia asintomática a las que se realizó una artrocentesis (5%), y en 2 de cada 9 (22%) si además tenían fallo renal (58). En nuestro estudio el porcentaje de artrocentesis con cristales positivos fue claramente superior llegando al 34%. Esto puede deberse a que la localización de la punción no era ciega si no que se guiaba por ecografía localizando los sitios donde se encontraban lesiones sugestivas de gota.

En cuanto a los resultados ecográficos, realizando un protocolo ecográfico reducido (el previamente diseñado) se encontraron lesiones específicas de gota en el 42% de los pacientes. Dos estudios previos también habían realizado ecografía en hiperuricemia asintomática. El primero de ellos, realizado por Puig y De Miguel en el hospital La Paz en 2008 con 23 pacientes, encuentra depósitos (tofós) en un 34% de los casos aunque en este caso se exploraban rodillas y tobillos. El segundo realizado por Pineda et al. también encuentra porcentajes similares con depósitos (DC) en el 25% y 17% de las rodillas y 1MTFs, respectivamente (26) (59).

La presente investigación mejora estos resultados ya que además se compara frente al gold standard permitiendo el cálculo de sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la ecografía en pacientes con hiperuricemia asintomática y demuestra por primera vez en este grupo de

pacientes la asociación entre presencia de DC o tofos ecográficos con la presencia de cristales de UMS en la misma articulación.

1.6 Trascendencia de los hallazgos en el diagnóstico de la gota

Es importante señalar que todos estos estudios en técnicas de imagen, además de buscar la validación como herramienta diagnóstica, han permitido la demostración de daño tisular y de depósitos de cristales no visibles mediante la exploración clínica. Y se ha demostrado tanto en articulaciones sintomáticas y asintomáticas de pacientes con gota, como en la hiperuricemia asintomática (26) (59).

Todo ello permite cambiar el concepto de esta enfermedad, tal y como refleja Dalbeth en 2014 (60). Clásicamente se ha dividido los pacientes con problemas de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia asintomática y pacientes con gota (intercrítica, aguda o crónica). Pero este esquema no captura aspectos claves de la base patológica de la enfermedad, sustenta el concepto erróneo de gota como enfermedad recurrente y no cómo enfermedad crónica causada por depósitos de UMS, y además excluye pacientes en los que se está produciendo daño estructural aunque sin presentar síntomas. Por ello se propone un nuevo sistema de estadiaje en el que los dos primeros estadios son asintomáticos y los dos siguientes sintomáticos:

- A. Hiperuricemia sin depósitos de cristales de UMS
- B. Hiperuricemia con depósitos de cristales de UMS sin síntomas o signos de gota
- C. Depósitos de cristales de UMS con episodios previos o actuales de brotes agudos de gota.
- D. Gota evolucionada (gota tofácea o artropatía crónica gotosa)

Pacientes que podríamos clasificar como un estadio A tras la realización de la ecografía podrían pasar a clasificarse como B, o incluso D si consideráramos los tofos ecográficos como “gota tofácea”.

Así mismo estos estudios han producido un cambio progresivo en las diferentes recomendaciones diagnósticas y de manejo en los últimos años. Las recomendaciones de 2006 y 2012 (8) (61) no consideraban la utilidad en el diagnóstico de las nuevas pruebas de imagen, sin embargo los criterios diagnósticos más recientes incluyen las lesiones características en ecografía o en tomografía como un aspecto en la puntuación con el mismo peso que puede tener la detección de un tofo en la exploración física (10).

2 Cumplimiento

Al año de seguimiento se realiza una investigación paralela para estudiar el cumplimiento terapéutico en nuestra cohorte, buscando los parámetros que podrían asociarse a la falta de cumplimiento o a la ausencia de respuesta. Estudios previos señalan que algunas características clínicas (edad menor, sexo masculino, comorbilidades, tratamiento previo con AINE, y algunos patrones de conducta) o problemas relacionados con el sistema sanitario o la medicación (poco soporte sanitario, un inicio de hipouricemiantes a altas dosis, ausencia de colchicina profiláctica y efectos adversos) se relacionan con un escaso cumplimiento, pero la evidencia es escasa (62)

De los pacientes evaluados un 25% interrumpen el seguimiento sin poder encontrar características diferenciadoras respecto al resto salvo mayor frecuencia de litiasis renal y la hiperuricosuria. Si consideramos los pacientes en los que se objetivó una artrocentesis positiva (incluidos en el estudio) la tasa de pérdida de seguimiento se redujo al 14%, probablemente por una mayor insistencia en evitar la pérdida de seguimiento. En cualquier caso las tasas de pérdida de seguimiento fueron elevadas.

La mayor parte de parámetros estudiados como posible factores asociados a la ausencia de respuesta o falta de adherencia no alcanzaron significación estadística, probablemente por el pequeño tamaño muestral, pero destaca ya en este estudio la asociación significativa entre una uricemia final mayor a 6mg/dl y la ausencia de mejoría en la ecografía.

3 La ecografía como herramienta de monitorización terapéutica.

Existe una asociación demostrada de gota y otras comorbilidades como la enfermedad renal, o la patología cardiovascular (63) (6) (45) Incluso se ha demostrado una asociación entre la presencia de tofos subcutáneos y mayor uricemia basal con el aumento de mortalidad cardiovascular, lo que sugiere una posible relación entre la carga total de urato en el cuerpo y el riesgo cardiovascular (64). Además, en otras enfermedades articulares inflamatorias se ha relacionado la actividad inflamatoria con mayor discapacidad, peor pronóstico y también con un incremento de riesgo cardiovascular (65) (66). Todo ello lleva a pretender una monitorización de la enfermedad más eficaz y herramientas de seguimiento más precisas. La exploración física evaluando inflamación articular o tendinosa y tofos siguen siendo imprescindibles, pero teniendo en cuenta la presencia de depósitos de urato monosódico en pacientes con gota en remisión o incluso en pacientes con hiperuricemia asintomática, es momento de valorar otras posibilidades de monitorización o al menos de evaluar la utilidad de estas herramientas de imagen en el seguimiento de la enfermedad. De hecho, entre los dominios de seguimiento de gota propuestos en 2015 por el grupo OMERACT encontramos que la imagen debe evaluar la carga de tofácea, la inflamación articular y el daño estructural (31)

En nuestro estudio quisimos evaluar la utilidad de la ecografía como herramienta de monitorización en dos de estos aspectos: la evolución de la actividad inflamatoria de la enfermedad, al igual que se realiza en otras artritis inflamatorias, y la evolución en la carga de depósitos de urato monosódico.

3.1 Monitorización de la actividad inflamatoria

Es ampliamente conocida la correlación de la señal Doppler con la actividad inflamatoria en las artritis inflamatorias, pudiendo objetivarse incluso en pacientes en remisión indicando la presencia de una inflamación subclínica (67) . En episodios de gota aguda se ha observado

señal Doppler en el líquido sinovial, pero también se detecta en la gota crónica localizándose en torno a los tofos y a las erosiones óseas. Se ha objetivado en pacientes con gota tanto en articulaciones sintomáticas como asintomáticas, e incluso en pacientes con hiperuricemia asintomática y depósitos de gota (29). A excepción de un caso clínico (21), no existen estudios previos a nuestro trabajo que evalúen el cambio en la señal Doppler tras el tratamiento hipouricemiante, siendo el primero en analizarlo sistemáticamente. Se escogió analizar la evolución del Doppler únicamente en las localizaciones que habíamos detectado como más rentables y fiables según nuestro estudio basal: 1ªMTFs, rodillas y tendones rotulianos. En todas ellas habíamos demostrado una excelente fiabilidad para la visualización de Doppler con coeficientes Kappa interobservador de 0.958, 0.790, y 0.860 para 1MTP, rodilla y rotuliano, respectivamente.

Nuestros resultados mostraban señal Doppler en el 95.8% de los pacientes en la visita basal. Cuando analizamos por localización el 52% de las MTFs tenían señal Doppler, cifras ligeramente mayores que las encontradas en otras publicaciones (17). En rodillas encontramos señal Doppler en un porcentaje claramente superior al de un trabajo previo de Filipucci (27) que encontraba señal Doppler en 8.3%. Estas diferencias puede relacionarse con el tipo de examen ecográfico, ya que nosotros evaluábamos tanto receso medial como lateral de ambas rodillas, y localizábamos la señal Doppler en torno a los tofos, y en el estudio de Filipucci se referían a Doppler en líquido sinovial.

Durante los dos años de seguimiento y tratamiento se observó mejoría significativa en los parámetros clínicos, de laboratorio, en el número de brotes y también en las puntuaciones de la señal Doppler. A pesar de que a los dos años el 62% alcanzaban una uricemia menor a 6 mg/dl y tenían un control adecuado de los síntomas, cabe destacar que un alto porcentaje de pacientes (72%) presentaban señal Doppler en al menos una localización. Esto podría indicarnos una inflamación subclínica, lo que concuerda con la demostración por otros autores

de inflamación de bajo grado en líquido sinovial o demostrada mediante resonancia magnética nuclear, en pacientes con gota asintomáticos (46). La explicación de una inflamación tan persistente, a diferencia de otras artritis inflamatorias, es la posible base granulomatosa en la etiopatogenia de la gota, de modo que requeriría la resolución de los depósitos de ácido úrico para la desaparición de la inflamación (68).

La reducción paralela de los índices clínicos y de laboratorio y la puntuación de la señal Doppler en nuestro estudio nos indica la validez de constructo de la señal Doppler como herramienta de desenlace en pacientes con gota; pero, a pesar de ello, no se consiguió demostrar una correlación significativa entre parámetros clínicos y ecográficos, probablemente por un tamaño muestral.

3.2 Monitorización en la carga de depósitos

Nuestro último objetivo en esta línea de investigación fue la utilidad de la ecografía en la monitorización de la carga de depósitos (enviado para publicación). Al igual que en algunos de los estudios descritos en la introducción nuestro trabajo confirma un descenso significativo en el número y porcentaje de pacientes con DC al año y a los dos años, con descenso mayor y más precoz en 1MTF que en las rodillas. Al evaluar los pacientes en los que no se reducía, vimos que ninguno ellos conseguía el objetivo terapéutico al año o a los dos años. También se redujo significativamente el número de tofos en 1MCF y rodillas, sin alcanzar significación para los tendones rotulianos. El número global de tofos pasa de 95 a 65 (desaparece un 31,5%), similar al estudio de Perez Ruiz en el que desaparecía un 23% en 1 año (34) . Igualmente a lo que sucedía con el DC la desaparición de tofos es mayor y más precoz en 1MTF que en rodilla, hallazgo no descrito previamente.

Es importante señalar que, a pesar de la reducción, el 74% de los pacientes al final de estudio aún tenían tofos visibles con la ecografía. Hay que tener en cuenta que para el análisis consideramos la resolución completa del tofo y es probable que para conseguirla

necesitáramos un tiempo más prolongado de seguimiento manteniendo un tratamiento eficaz, o quizás, un objetivo terapéutico más exigente como el que se propone en algunas guías de recomendación para el tratamiento de las gotas graves (61). Si se hubiera considerado la reducción en el tamaño de los tofos probablemente lo encontraríamos en la mayoría, pero finalmente no lo realizamos por la dificultad en la medición en algunos de los tofos cuando tienen estructuras muy irregulares o ramificadas. Estos hallazgos nos permiten aventurar que probablemente es mucho más fácil disolver los depósitos de DC en superficie cartílago que los depósitos tofáceos en articulaciones o tendones y coincide con lo observado por Ottaviani en el que el DC desaparece en la mayoría (35). La escasa reducción en los tendones rotulianos podría explicarse por una mayor dificultad en la disolución de los cristales en esa región debido a la menor vascularización en este tejido respecto a la sinovial.

3.3 Mínimo cambio detectable.

Ambos estudios de monitorización, el de inflamación y el de la carga de depósitos, muestran que la ecografía es sensible al cambio. La magnitud del cambio tanto en la señal Doppler, como en el DC y en el número de tofos resultó mayor que el “mínimo cambio detectable” calculado para cada uno de ellos, lo que nos permite diferenciarlo del cambio debido al azar. Adicionalmente demostramos una correlación significativa ($r = 0.49$, $p = 0.038$) entre la reducción de depósitos de DC y la reducción de ácido úrico. Estos resultados, según nuestro conocimiento, no han sido presentados previamente en la literatura.

3.4 Cuestiones sin resolver en la monitorización ecográfica de gota.

Sin embargo varias cuestiones quedan sin resolver. La primera es la extensión de la exploración ecográfica que debemos hacer para monitorizar un paciente, qué localizaciones son las más adecuadas, o si se deben incluir las articulaciones sintomáticas, ya que tanto el número como las localizaciones afectadas pueden ser muy variadas pudiendo generar heterogeneidad en la valoración. En relación al objetivo de la monitorización parece

imprescindible una evaluación conjunta de los depósitos y de la señal Doppler, dada la importancia de valorar también la actividad inflamatoria.

La segunda cuestión, y mucho más compleja, sería la interpretación clínica que debe hacerse de las imágenes. En un futuro la definición de remisión de la gota podría cambiar desde un aspecto clínico a considerarse como la ausencia de depósitos. Además la presencia de tofos exclusivamente visualizados por ecografía podría transformar al paciente de gota en “tofáceo”, lo que requeriría de un objetivo terapéutico más exigente según algunas recomendaciones. También será necesario definir un “objetivo terapéutico ecográfico”, que podría ser la reducción parcial o desaparición de los depósitos y de la señal Doppler. Por tanto nuestros resultados abren nuevas vías de investigación, para aclarar estos aspectos y relacionar la monitorización por imagen con la monitorización clínica y pronóstico del paciente.

El conocimiento de estos nuevos conceptos es necesario y las pruebas de imagen pueden facilitar nuestra comprensión de la enfermedad. Además estos aspectos nos obligan a plantearnos si las actuales herramientas de medida de la enfermedad y las opciones terapéuticas son las más adecuadas, y si sería necesario un inicio precoz de la medicación, en fases preclínicas, o un cambio, o una interrupción de la medicación según los hallazgos. Las recomendaciones actuales de manejo de gota indican que una uricemia mantenida por debajo del punto de saturación de los cristales de urato (6 mg/dl–360 mmol/l) es adecuado para evitar la formación de cristales (9). Y algunas guías como las del American College of Rheumatology guidelines también afirman que valores inferiores a 5 mg/dl podrían ser los apropiados en pacientes con una enfermedad más severa (61). Nuestros resultados podrían apoyar un objetivo terapéutico más exigente ya que en la mayoría de los pacientes no se consigue la desaparición completa de la carga inflamatoria ni de los depósitos al menos en los dos primeros años. Además puede existir una importancia sobreañadida que es el papel de la gota como factor independiente de riesgo en enfermedad coronaria y de aumento de

mortalidad, lo que podríamos relacionar de forma hipotética con esa inflamación subclínica.

Este aspecto deberá ser contestado en estudios futuros.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto en la tesis referente al estudio de la ecografía en la gota se pueden extraer las siguientes conclusiones:

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFIA EN GOTA E HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

1. Hallazgos ecográficos elementales típicos de gota aparecen de forma muy frecuente en pacientes con gota crónica y activa.
2. Partiendo de un extenso examen ecográfico las articulaciones más afectadas por estas lesiones fueron las rodillas y las primeras metatarso-falángicas, y los tendones más afectados los rotulianos.
3. La fiabilidad de las distintas lesiones elementales fue distinta según la localización examinada, no obstante fue excelente para la visualización de la señal Doppler y buena para los signos de doble contorno y tofo en las localizaciones más prevalentes.
4. Un test ecográfico reducido realizado en 4 articulaciones (ambas rodillas y 1 MTFs) buscando la presencia de tofos y doble contorno tiene validez de aspecto y contenido, es fiable y factible para el diagnóstico de gota.
5. Lesiones ecográficas características de gota pueden observarse en pacientes con hiperuricemia asintomática permitiéndonos detectar un nuevo grupo de pacientes en fase preclínica con evidencia de daño tisular y de depósitos.

VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DE MONITORIZACIÓN

1. La ecografía puede ser útil como herramienta de monitorización tanto de la actividad inflamatoria como de la carga de depósitos, es sensible al cambio y la reducción de depósitos se correlaciona con la reducción de ácido úrico.
2. Destaca un importante porcentaje de pacientes con tofos o señal Doppler tras dos años de tratamiento usual a pesar de la mejoría clínica, lo que nos indica una disolución de los depósitos mucho más lenta de lo esperable y una inflamación

subclínica mantenida. Estos hallazgos abren nuevas incógnitas sobre los actuales objetivos terapéuticos y sobre la precisión de las medidas habituales de monitorización terapéutica.

ARTICULOS PUBLICADOS PRESENTADOS

- *Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: A pilot study.* Peiteado D, De Miguel E, Villalba A, Ordóñez MC, Castillo C, Martín-Mola E. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Nov-Dec;30(6):830-7. Epub 2012 Dec 17.2.
- *Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study.* De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):157-8
- *Reduction but not disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment?* Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, de Miguel E. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 May-Jun;33(3):385-90. Epub 2015 Apr 16.
- *Compliance in gout patients.* Silva L, Miguel ED, Peiteado D, Villalba A, Mola M, Pinto J, Ventura FS. *Acta Reumatol Port.* 2010 Oct-Dec;35(5):466-74.

ARTICULOS EN REVISION PRESENTADOS

- *Ultrasound sensitivity to changes in gout: A longitudinal study after two years of treatment.* Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, Balsa A, de Miguel E. (enviado para revisión a la revista "Arthritis Care and Research")

VII. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):267-72.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):778-99.
3. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):155-75.
4. Yazdi AS, Drexler SK. Regulation of interleukin 1 α secretion by inflammasomes. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii96-99.
5. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):193-206.
6. Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):251-78.
7. Dalbeth N, Schumacher HR, Fransen J, Neogi T, Jansen TL, Brown M, et al. Survey definitions of gout for epidemiological studies: Comparison with crystal identification as the gold standard. *Arthritis Care Res*. 2016 Mar 25;
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1301-11.
9. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35.
10. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789-98.
11. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJG, Pascual E, de Miguel E, Ureña I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2011 Oct;17(7):349-55.
12. Amer H, Swan A, Dieppe P. The utilization of synovial fluid analysis in the UK. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Sep;40(9):1060-3.
13. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977 Apr;20(3):895-900.

14. Wakefield RJ, Conaghan PG, Jarrett S, Emery P. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: imaging technique. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jul;16(4):435–42.
15. Grassi W, Farina A, Filippucci E, Cervini C. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Apr;30(5):347–53.
16. Perez-Ruiz F, Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Mar;19(2):128–33.
17. Wright SA, Filippucci E, McVeigh C, Grey A, McCarron M, Grassi W, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):859–64.
18. Fodor D, Albu A, Gherman C. Crystal-associated synovitis- ultrasonographic feature and clinical correlation. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2008 Apr;10(2):99–110.
19. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, Schlesinger N. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):232.
20. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Jul;46(7):1116–21.
21. Filippucci E, Ciapetti A, Grassi W. [Sonographic monitoring of gout]. *Reumatismo*. 2003;55(3):184–6.
22. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, Salaffi F, Grassi W. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2009 Feb;17(2):178–81.
23. Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, Grassi W, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist X. Ultrasound imaging in crystal-related arthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Aug;25(4):513–7.
24. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. “Crystal clear”-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):197–202.
25. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Oct;29(5):816–21.
26. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R4.
27. Filippucci E, Scirè CA, Delle Sedie A, Iagnocco A, Riente L, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Feb;28(1):2–5.

28. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):621–30.
29. Chowalloor PV, Keen HI. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):638–45.
30. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, Fransen J, Jansen TL, Neogi T, et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1868–74.
31. Grainger R, Dalbeth N, Keen H, Durcan L, Lawrence Edwards N, Perez-Ruiz F, et al. Imaging as an Outcome Measure in Gout Studies: Report from the OMERACT Gout Working Group. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2460–4.
32. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, Keen HI, Filippucci E, Kane D, et al. Ultrasound as an Outcome Measure in Gout. A Validation Process by the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2177–81.
33. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, Grainger R, Schlesinger N, Dalbeth N, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2342–5.
34. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1888–93.
35. Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, Palazzo E, Meyer O, Dieudé P. Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2015 Jan;82(1):42–4.
36. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int*. 2010 Feb;30(4):495–503.
37. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991 Feb;34(2):141–5.
38. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):282–8.
39. Nalbant S, Corominas H, Hsu B, Chen LX, Schumacher HR, Kitumnuaypong T. Ultrasonography for assessment of subcutaneous nodules. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1191–5.
40. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Grassi W. [The current role of ultrasound in the assessment of crystal-related arthropathies]. *Reumatismo*. 2009 Sep;61(3):216–21.
41. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485–7.
42. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.

43. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):421–6.
44. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med.* 1987 Apr;147(4):645–9.
45. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):142–7.
46. Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):635–7.
47. Lottmann K, Chen X, Schädlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Apr;14(2):195–203.
48. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis--a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R4.
49. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R46.
50. Harrold LR, Andrade SE. Medication adherence of patients with selected rheumatic conditions: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Apr;38(5):396–402.
51. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 Apr;28(4):437–43.
52. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher B, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. The dynamics of chronic gout treatment: medication gaps and return to therapy. *Am J Med.* 2010 Jan;123(1):54–9.
53. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald P, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol.* 2004 Aug;31(8):1575–81.
54. Wortmann RL. The management of gout: it should be crystal clear. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):1921–2.
55. Weidner S, Kellner W, Kellner H. Interventional radiology and the musculoskeletal system. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Dec;18(6):945–56.
56. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1522–8.
57. Ramírez J, Ruíz-Esquide V, Pomés I, Celis R, Cuervo A, Hernández MV, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit

higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R5.

58. Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):209–12.
59. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martínez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):592–5.
60. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1598–600.
61. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012 Oct;64(10):1431–46.
62. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):44–54.
63. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):631–4.
64. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):177–82.
65. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart Br Card Soc*. 2016 May 15;102(10):790–5.
66. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2016 May 3;
67. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3761–73.
68. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1549–56.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS HALLAZGOS DESCRIPTIVOS

“Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: A pilot study”. Peiteado D, De Miguel E, Villalba A, Ordóñez MC, Castillo C, Martín-Mola E. Clin Exp Rheumatol. 2012 Nov-Dec;30(6):830-7. Epub 2012 Dec 17.2.

Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: a pilot study

D. Peiteado¹, E. de Miguel¹, A. Villalba¹, M.C. Ordóñez², C. Castillo¹, E. Martín-Mola¹

¹Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain;

²Rheumatology Unit, Hospital Quirón, Malaga, Spain.

Abstract

Objective

The goal of this study was to investigate the usefulness of a short ultrasound (US) assessment in gout.

Methods

Patients with gout, confirmed by urate crystal identification, and having at least one symptomatic flare in the last three months were included. Standardised US examinations of sixteen joints and eight tendons in the lower limbs were carried out. Six lesions were studied: hyperechoic spots in the synovial fluid, hyperechoic cloudy areas (HCA), bright stippled aggregates (BSA), the double contour sign (DCS), erosions and the Doppler signal. For reliability, inter-reader analyses were performed by five rheumatologists. With the results, a short US assessment was created.

Results

Twenty-nine consecutive patients were included (93% men). The Doppler signal, HCAs and BSAs appeared in 100%, 97% and 93% of the patients, respectively. The DCS was found in 69% of patients. The locations that were most affected were the first metatarsophalangeal joint (MTP) and the knee joints, both of which are in 93% of patients. Reliability analyses showed consistent results for erosions, the Doppler signal, HCAs and the DCS in the 1st MTP ($k=0.818$, $k=0.958$, $k=0.739$ and $k=0.697$, respectively) and for the DCS in the knees ($k=0.779$). A six-minute US examination of four joints (knees and the 1st MTPs) detected HCAs or DCS in 97% of cases.

Conclusion

A US examination of four joints for two elemental lesions (the DCS and HCAs) is feasible, reliable and has face and content validity as a diagnostic test in patients with crystal-proven gout.

Key words

gout, ultrasound, imaging, diagnostic criteria

Diana Peiteado, MD
 Eugenio de Miguel, MD
 Alejandro Villalba, MD
 Mária del Carmen Ordóñez,
 Concepción Castillo, MD
 Emilio Martín-Mola, MD

Please address correspondence to:

Dr Diana Peiteado,
 C/ Silvano 146 3b,
 28043 Madrid, Spain.

E-mail: diapeitead@yahoo.es

Received on October 13, 2011; accepted in
 revised form on December 20, 2011.

© Copyright CLINICAL AND
 EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2012.

Introduction

Gout is one of the most common forms of inflammatory arthritis in adult men. The prevalence of gout is almost 7% in men aged over 65 years and increase with age (1, 2). The European League Against Rheumatism (EULAR) evidence-based recommendations for gout diagnosis states "the demonstration of monosodium urate (MSU) crystal in synovial fluid or tophus permits a definitive diagnosis of gout" (3). Nevertheless, despite a reasonable understanding of its pathogenesis and the availability of effective treatments, gout is often misdiagnosed or diagnosed late in its clinical course (3). One possible explanation is that physicians do not apply the evidence-based recommendations, and this has been confirmed in the literature (4). Thus, the diffusion and implementation of medical guidelines is the solution. On the other hand, there are some situations, such as cases of intercritical or chronic gout, in which the crystal identification sensitivity can decrease from 84% (in cases of acute gout) to 70% (3, 5). In this situation, a novel approach through imaging modalities, such as US, may improve the diagnosis of gout (6, 7). In recent years, US lesions associated with gout have shown diagnostic value for gout both in early disease and in long-term illness (7-19). The accuracy of US in the diagnosis of gout is supported by previous works. In these studies, US had a sensitivity of 43.7% and a specificity of 99% for detecting double contour signs (DCS) (12), a sensitivity of 79% and a specificity of 95% for detecting the presence of hyperechoic cloudy areas (HCA) in synovial joints and a sensitivity of 80% and specificity of 75% for the detection of bright stippled aggregates (BSA) (15). The combination of BSAs and/or HCAs on US images serves as clear evidence of gout, with high sensitivity (96%) and specificity (73%) (15). Other signs, such as hyperechoic spots in the synovial fluid (HSSF), erosions and the Doppler signal, are also reported, but these signs have lower sensitivities or specificities (7, 15).

US has demonstrated validity against the gold standard in gout diagnosis (7,

12, 15). Nevertheless, specific lesions have only been evaluated in isolated, symptomatic regions and without an extensive standardised examination at the patient level. The aim of our study was to demonstrate the usefulness of a short US assessment in the diagnosis of gout. To achieve this objective we determined, in patients with proven gout, which lesions and joints were present and should be explored at the patient level to aid the clinician in the diagnosis of gout. In doing so, an extended US examination in different areas of the lower limbs was performed to analyse the prevalence of various elementary gout lesions, as well as the face and content validity, the reliability and feasibility of US for the diagnosis of gout.

Materials and methods

Patients

Twenty-nine consecutive, adult patients that arrived to the rheumatology clinic with a history suggestive of gout and at least one symptomatic acute attack in the last three months were included in the study. The demographic, clinical and laboratory characteristics of each patient were recorded. Pain was measure by a visual analogue scale range 0-100. In all patients, a definitive diagnosis was confirmed by the presence of MSU crystals in aspirates from symptomatic joints. The aspirates were examined using polarising light microscopy, and patients without MSU crystals were excluded. Patients with other rheumatic diseases were also excluded. Prior to their inclusion, all patients provided informed consent for participation, and local approval was obtained from the ethics committee and institutional review board of our hospital (Hospital Universitario La Paz).

Ultrasonographic examinations

US examinations were performed by a second rheumatologist who was blinded to the clinical data. The assessment was completed using Logiq 9 equipment (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with a 9-14-MHz probe for grey scale and a 5-7.5-MHz probe for Doppler. Standardised examinations were carried

Competing interests: none declared.

out over different anatomical areas in the lower limbs. All studies were performed by scanning across the joints and moving the probe from the medial to lateral aspect and from the proximal to distal aspect. Sixteen joints were studied, including the dorsal, medial and plantar aspects of the first metatarsophalangeal joint (MTP); the 2nd-5th MTPs (exclusively in the first 18 patients); the anterior (ANKa) and lateral and medial ankle recesses (ANKlm); the dorsal aspect of the midtarsal (MTAR) joints; and the medial and lateral recesses of the knee. We also examined eight tendons: the peroneal (PER) tendons, the tibialis anterior (TA) tendon, the tibialis posterior (TP) tendon, and the patellar (PAT) tendon. Cartilage was examined in the dorsal and plantar aspect of the MTP joints as was the condylar cartilage with the knee in maximal flexion.

Six gout-related lesions were tested in each joint, including hyperechoic spots in the synovial fluid, hyperechoic cloudy areas, bright stippled aggregates, the double contour sign, erosions and Doppler signals. Three lesions were studied in the tendons, including hyperechoic cloudy areas (THCA), bright stippled aggregates (TBSA), and Doppler signals. HSSFs were defined as spots <1 mm in size with the same echogenicity of the bony cortex (7). HCAs were defined as heterogeneous masses composed of hyperechoic and hypoechoic material, sometimes surrounded by a small hypoechoic rim, and occasionally possessing posterior shadows (9, 15, 20). BSAs were defined as irregular, hyperechogenic deposits without posterior shadows over an anechogenic background (21). DCSs were defined as focal or diffuse echogenic enhancements on the superficial margins of the joint cartilage (13). Erosions were defined as intra-articular breaks of the bone profile that were detectable in at least two perpendicular planes, following the Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials (OMERACT) criteria (22). The Doppler gain was adjusted to a level just below its disappearance under the bony cortex. The absence or presence of Doppler was considered for the analysis.

Table I. Gout-related, elementary lesions.

		Total number of affected regions	Median	Mean	Number and % of patients
HSSF	Total	20	0	0.69	13 (45%)
HCA	Joint	166	5	5.72	28 (97%)
	Tendon	73	2	2.52	23 (79%)
	Total	239	9	8.2	28 (97%)
BSA	Joint	55	1	1.89	25 (86%)
	Tendon	21	0	0.72	15 (52%)
	Total	76	3	2.62	27 (93%)
DCS	Total	38	1	1.3	20 (69%)
Erosion	Total	17	1	0.8	16 (55%)
Doppler	Joint	192	7	6.62	29 (100%)
	Tendon	39	1	1.34	18 (62%)
	Total	231	8	7.96	29 (100%)

HSSF: hyperechoic spots in synovial fluid; HCA: hyperechoic cloudy areas; BSA: bright stippled aggregates; DCS: double contour signs.

During the course of the US examination, the presence of predefined, elementary lesions was determined, and sonographic images of each location in every subject were stored independently of the findings. A minimum of 56 images per patient were stored.

To calculate reliability, five rheumatologists carried out an inter-reader analysis using the images from the first fifteen patients included in the study. All of the stored images (with or without pathology) in every patient were evaluated. Two of the readers had more than four years of experience in examining gout ultrasounds, and the others had only a general knowledge of muscle-skeletal sonography. Prior to reading the US images, all of the rheumatologists underwent a one-hour training discussion on each elementary lesion image set according to the previously-reported definitions. The images used in the consensus were different than those images used in the inter-reader exercise. All readers were blind to the clinical data.

Using the results of the study, we aimed to build a feasible, simplified US test that allows the clinician to recognise patients with gout. To create this test, we used the more prevalent and specific US lesions and locations, also taking into account the reliability of every lesion and the area of examination. At the end, we calculated the time required for a complete examination in all of our patients. We also determined

the time required to perform the short US test using the time counter that appear in every stored picture of the US examination and calculating the mean and standard deviation.

Statistical analysis

Mean \pm standard deviation or median with interquartile range were used to describe the demographic characteristics of the patients and the elementary, ultrasonographic features of the group. The reliability analysis was performed using the kappa correlation coefficient.

Results

Demographic and clinical characteristics

A total of 29 consecutive, adult gout patients, 27 (93%) of whom were men, with a mean age of 58 years (range: 38–75 years), were included for evaluation by diagnostic imaging. The median disease duration was 8.5 years (IQR: 2.7–14 years). The mean serum urate level was 8.86 ± 1.72 mg/dl, and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 20.5 mm/h (IQR: 6–26.5 mm/h). The median pain score was 20 (IQR 9–38), and the median number of tender and swollen regions were 1 (IQR: 0–2.5) and 1 (IQR: 0–1.5), respectively. Sixty percent of patients had swollen joints, and 59% had joint pain at the moment of the examination. At baseline, 10 patients (34.5%) were treated with allopurinol, 17 patients (59%) were treated with colchicine, and 13 patients (45%) were

Fig. 1. Ultrasonographic features indicating the presence of gout.

A. Longitudinal ultrasound (US) image at the region of the first metatarsophalangeal joint (1st MTP) revealing hyperechoic enhancement of the chondrosynovial interface due to monosodium urate crystal deposition. Arrowheads indicate the presence of double contour sign (DCS).

B. Longitudinal US image of the dorsal aspect of the 1st MTP showing bright stippled aggregates within the joint space (arrows).

C. Longitudinal US image of the hyaline cartilage of the femoral condyle showing DCS (arrowheads).

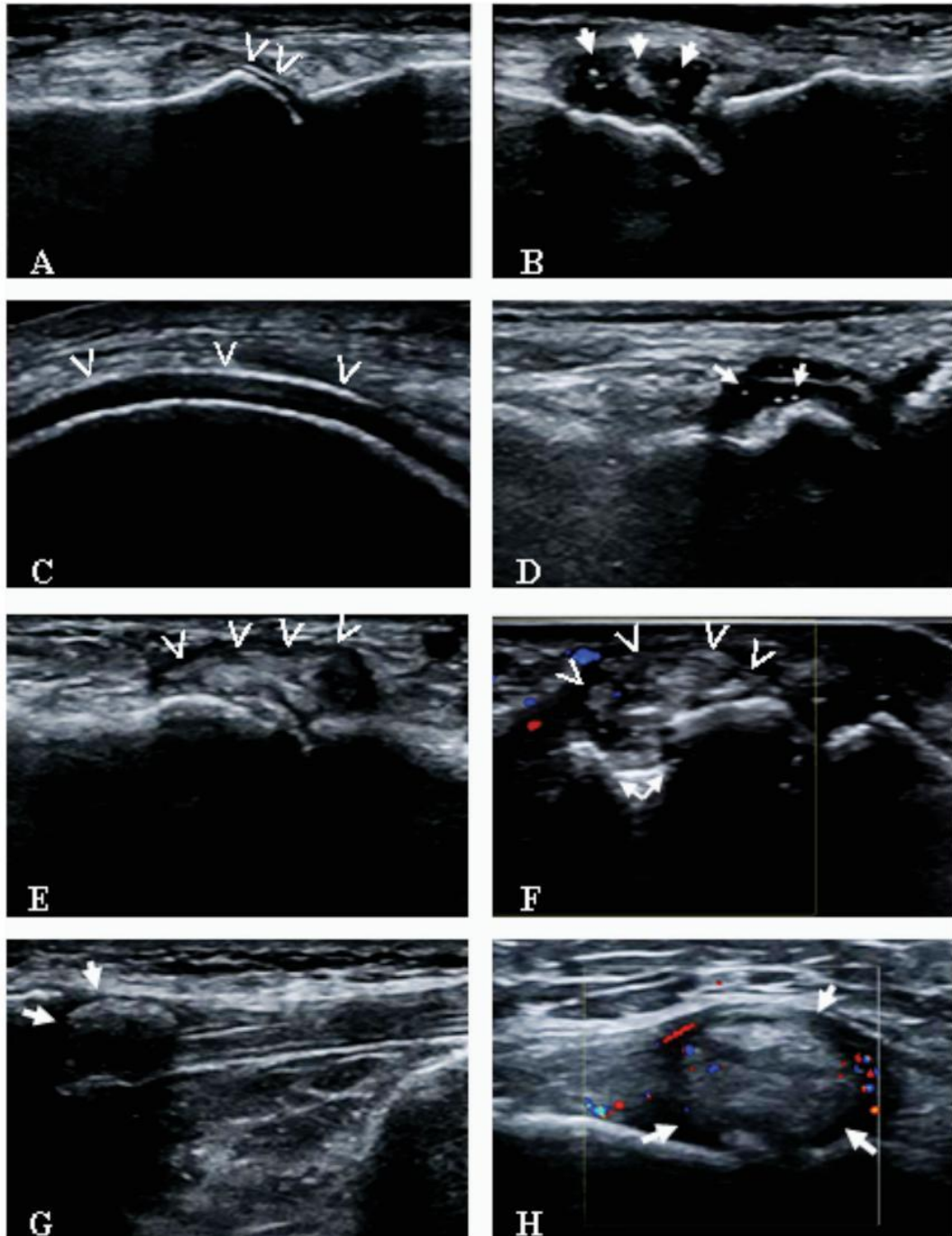
D. Longitudinal US image of the dorsal aspect of the 1st MTP showing anechoic, intra-articular fluid with hyperechoic and floating spots (arrows).

E. Longitudinal US image at the region of the dorsal aspect of the 1st MTP showing a hyperechoic image. The hyperechoic cloudy areas (HCA) represent monosodium urate deposits within the thickened synovial membrane (arrowheads).

F. Longitudinal view of the 1st MTP revealing a HCA with Doppler signal. Bone erosion is seen at the level of the anatomic neck of the metatarsal head (arrowheads).

G. Longitudinal US image of the patellar tendon revealing a HCA (arrows).

H. Longitudinal US image at the medial recess of the knee showing a HCA with Doppler signal (arrows).



treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Ultrasonographic results

– Ultrasound elementary lesions

Table I shows the frequency of the US elementary lesions examined in our cohort, expressed as the mean, median and percentage. According to these results, the Doppler sign, HCAs and BSAs are the most frequently identified

elementary lesions, appearing in 100%, 97% and 93% of patients, respectively. DCSs appeared in 69% of the cases. We found that lesions with a high specificity, such as joint and tendon HCAs, were observed in 97% and 79% of patients, respectively (with a median of 5 and 2 per patient, respectively) (Table I). The elementary lesions identified by US are illustrated in Figure 1.

When we exclusively considered more

specific ultrasonographic features (HCA, DCS) (12, 15), we found at least one lesion in every patient. Only one patient (3%) had no HCAs in the tendons or joints at the time of examination, but the patient did have bilateral DCSs in the 1st MTP.

– Ultrasound scan areas

Twenty-seven patients (93%) had at least one characteristic lesion in the 1st

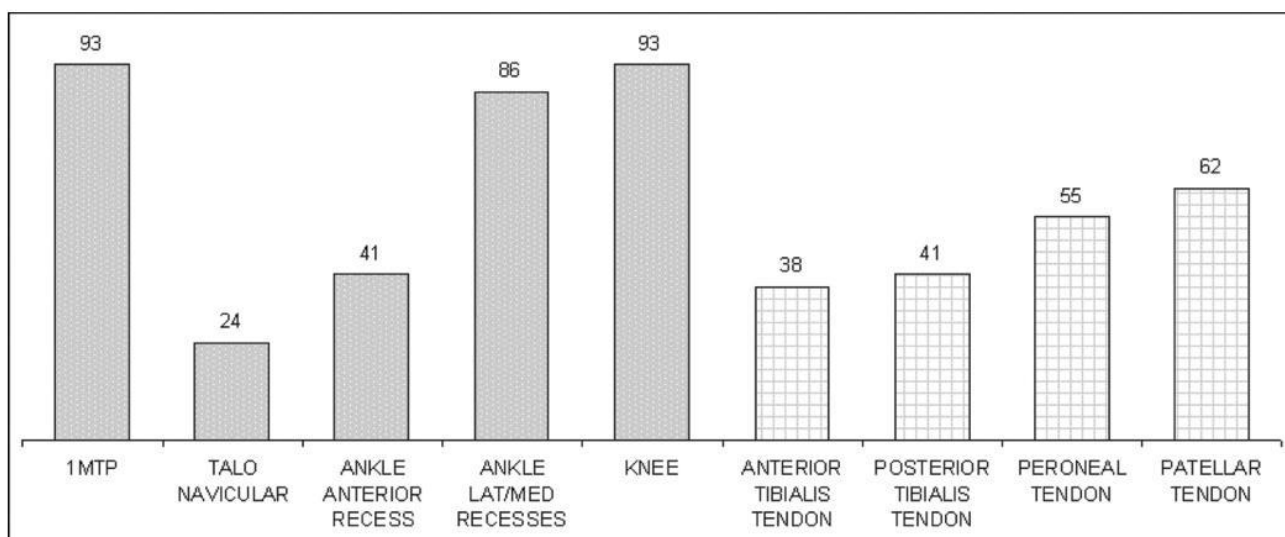


Fig. 2. Percentage of patients with ultrasonographic findings, segregated by joint or tendon type.

MTP, and the same number of patients had characteristic lesions in the knees. The lateral and medial recesses of the ankles were also affected in most patients (86.2%). The tendons that were most frequently affected included the patellar tendon (in 18 patients [62%]) and the peroneal tendons (in 16 patients [55%]) (Fig. 2).

Preliminary analyses of the 2nd-5th MTPs in the first 18 patients revealed only a few features (1 patient with DCS, 3 patients with HCA) and did not add information beyond that obtained by imaging the 1st MTP. Based on this observation, we decided not perform this examination with subsequent patients, and we did not consider these joints in the analyses.

– Reliability

The inter-reader reliability analysis of the different lesions in each of the examined joints (1st MTP, midtarsal [MTAR], ankle, and knee) is shown in Table II, which includes the number of elementary lesions that were found and the number of patients affected (in parentheses). The last column represents the kappa correlation coefficients. Table III shows the reliability analysis of the lesions in each of the examined tendons (patellar, tibialis anterior, tibialis posterior and peroneal). As the tables illustrate, reliability depends not only on the specific elementary lesion but also on the anatomical site of the lesion.

– Short US assessment (feasibility)

As explained in the methods, based on the results of the study, a simplified assessment was created. This assessment included the locations that were the most specific, prevalent and reliable for gout. Ankles, midtarsal locations, BSF and HSSF lesions were excluded because of their moderate-to-low reliability (Tables II, III). Other specific and reliable lesions, such as tendon HCAs, showed redundant information to that obtained from examination of the knee or the 1st MTP joints. Doppler signals and erosions were excluded because they are present in other diseases and are not specific to gout. The analysis of our results (Tables I–III, Fig. 2) showed that seeking only two lesions (DCS and HCA) in four joints (both knees and the 1st MTPs) identified the 97% of patients tested (Fig. 3). Specifically we found HCA located in 1st MTPs and knees in 20 (69%) and 23 (79%) of patients, respectively; and DCS located in 1st MTPs and knees in 14 (48%) and 12 (41%). Only one patient did not have a DCS or HCA according to this short test exploring the knees and 1st MTP joints; however, this patient did have HCAs in both ankle medial recesses and THCAs in the tibialis anterior tendon (which are not included in the proposed short test). The full lower-limb US examination in every patient (looking for six lesions in sixteen joints and eight tendons) required a mean of 42.88±16.22

minutes, and the simplified assessment required 6.14±1.18 minutes of examination time per patient.

Discussion

Currently, the most highly recommended and accepted gold standard for gout diagnosis is the identification of crystals in the joint fluid or tophi (3). However, crystal identification is not always performed in clinical practice, and clinical judgment is frequently used (4, 23). Ultrasound is not included in the guidelines as a diagnostic tool; however, due to its physical properties, it is a precise technique for the detection of crystalline material. Monosodium urate crystals produce a US wave reflection that is stronger than the surroundings tissues and can easily be identified (9). For this reason, US can be a useful tool for the diagnosis of gout. Furthermore, guided arthrocentesis could improve crystal aspiration procedures by facilitating selection of the best areas from which synovial fluid should be collected (17). As mentioned in the introduction, the challenge and validity of using US for gout diagnosis emerges from previous works that have demonstrated specific US elementary lesions with a high sensitivity and specificity (7, 12, 15). Our study accepts these results and focuses on the usefulness of US. The question to resolve is what is the minimum number of lesions and areas examined needed to reliably identify specific gout lesions.

Table II. Inter-reader reliability analysis for elemental lesions of the joints (n=15).

		Reader 1	Reader 2	Reader 3	Reader 4	Reader 5	κ coeff
1 st MTP	HSSF	6 (5)	8 (6)	5 (5)	8 (7)	11 (10)	0.391
	HCA	18 (12)	17 (10)	17 (11)	19 (11)	18 (11)	0.739
	BSA	8 (7)	11 (9)	11 (8)	7 (7)	13 (10)	0.137
	DCS	4 (3)	6 (5)	6 (4)	5 (4)	6 (4)	0.697
	Erosion	6 (5)	9 (7)	7 (5)	8 (6)	7 (6)	0.818
	Doppler	12 (8)	12 (8)	12 (8)	11 (7)	11 (7)	0.958
MTAR	HSSF	0	0	0	0	0	---
	HCA	2 (1)	2 (2)	4 (2)	4 (3)	0	0.506
	BSA	6 (5)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0	0.423
	DCS	0	0	0	0	0	---
	Erosion	1	1	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0.322
	Doppler	6 (3)	8 (5)	7 (4)	7 (4)	8 (5)	0.958
ANKa	HSSF	0	0	0	0	0	---
	HCA	2 (2)	1	1	1	5 (4)	0.636
	BSA	1	4 (4)	1	1	1	0.426
	DCS	0	0	0	0	0	---
	Erosion	0	0	0	0	0	---
	Doppler	5 (5)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	4 (4)	0.634
ANKlm	HSSF	0	0	0	3 (2)	1	---
	HCA	31 (13)	44 (15)	50 (15)	44 (14)	25 (13)	0.220
	BSA	16 (11)	10 (5)	8 (5)	8 (5)	18 (12)	0.309
	DCS	0	1	1	0	0	---
	Erosion	0	0	0	0	1	---
	Doppler	32 (11)	37 (13)	34 (13)	31 (11)	36 (14)	0.774
Knee	HSSF	0	0	0	0	0	---
	HCA	15 (9)	25 (11)	27 (11)	33 (13)	22 (8)	0.402
	BSA	13 (9)	7 (4)	6 (3)	2 (1)	6 (5)	0.303
	DCS	9 (8)	9 (8)	7 (6)	10 (8)	9 (7)	0.779
	Erosion	0	0	0	0	0	---
	Doppler	23 (13)	26 (12)	25 (12)	24 (11)	24 (12)	0.790

1stMTP: first metatarsophalangeal; MTAR: midtarsal; ANKa: ankle anterior recess; ANKlm: ankle lateral and medial recesses; K coeff: kappa coefficient; HSSF: hyperechoic spots in the synovial fluid; HCA: hyperechoic cloudy area; BSA: bright stippled aggregates; DCS: double contour sign. The number of elementary lesions is followed by the number of patients affected (in parentheses).

Table III. Inter-reader reliability analysis for elemental lesions of the tendons (n=15).

		Reader 1	Reader 2	Reader 3	Reader 4	Reader 5	κ coeff
PAT	THCA	15 (7)	21 (7)	14 (7)	13 (6)	14 (7)	0.848
	TBSA	0	6 (6)	0	2 (1)	1 (1)	---
	TDS	6 (5)	7 (6)	6 (5)	5 (4)	6 (5)	0.860
TA	THCA	2 (2)	3 (3)	5 (5)	1	3 (3)	0.614
	TBSA	1	1	2 (2)	0	2 (2)	---
	TDS	0	1	3 (2)	1	2 (2)	---
TP	THCA	3 (3)	4 (3)	1	3 (3)	4 (3)	0.704
	TBSA	0	0	3 (2)	2 (2)	1	---
	TDS	1	0	2 (2)	1	2 (2)	---
PER	THCA	1	0	2 (2)	4 (3)	4 (3)	---
	TBSA	2 (2)	3 (3)	6 (5)	2 (2)	1	0.344
	TDS	4 (4)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	0.504

PAT: patellar tendon; TA: tibialis anterior tendon; TP: tibialis posterior tendon; PER: peroneal tendon; THCA: hyperechoic cloudy area in tendon; TBSA: bright stippled aggregates in tendon; TDS: Doppler signal in tendon. The number of elementary lesions is followed by the number of patients affected (in parentheses).

Face validity represents credibility, in this case if US can see what it is intended to see. Along these lines, our work

investigated the prevalence of different US elementary lesions in various joints and tendons that seem to be rep-

resentative of the disease at the patient level. Our results show that every patient included in the study had at least one specific gout lesion and a median of five highly specific lesions (HCA) in the synovial joint (Table I). The prevalence of DCSs was quite similar to previous reports that found DCSs in 14 of 32 knees (43.7%) (12), or in 25 of 60 knees (41.6%) (18), or in 17 of 78 1st MTP joints (22%) (7). These frequencies were even higher in other reports when the examinations were focused on the symptomatic joints, with DCSs found in 92% of joints and HCAs found in 100% (9). On the contrary, other studies made in early stage gout found similar percentages in the prevalence of DCS in the knees and MTPs (46.7% and 40% respectively) but lower results for tophi (26.7%) for both sites (19). These differences could be related to the longer disease duration of the patients enrolled in our study and are more evident for the HCA lesions than for the DCS. But even in 11 out of 26 asymptomatic hyperuricaemia patients these lesions have been demonstrated (17).

As a second step, we analysed content validity. Content validity is the same as comprehensiveness or whether a test covers all aspects of the attribute to be measured. In our cohort, at the patient level, US showed alterations in the synovial tissue, synovial fluid, tendons, tendon sheaths, cartilage, bone cortex and vascular flow, all aspects of which have been related to urate arthritis deposition diseases.

Next, we investigated reliability. Exercises that explore the reliability of US in gout diagnosis are sparse and focused at isolated regions for only a few specific US features. Perez-Ruiz *et al.* have shown that the intra-observer, intraclass correlation when observing lesions in tophi was >0.90 for diameters and volume, while the inter-observer correlation was 0.71 to 0.83 (24). In a study by Wright *et al.*, the US data from two sonographers were analysed; however, only the reliability results of erosions and soft tissues were shown (kappa=0.87 and 0.76, respectively) (7). Filippucci *et al.* (12) reported an inter-explorer kappa of 0.68 for DCSs

RESULTS USING A SIMPLIFIED TEST

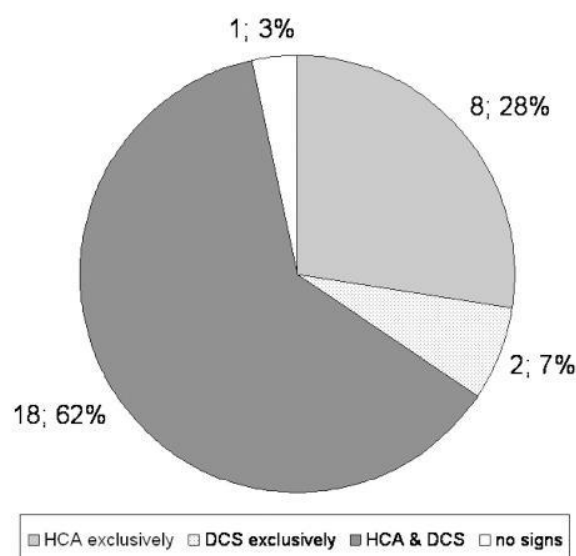


Fig. 3. Number and percentage of patients with highly specific and reliable gout lesions identified by a short US test (knees and 1st MTPs). HCA: hyperechoic cloudy area. DCS: double contour sign.

MTP joints) and two elemental lesions (double contour sign and hyperechoic cloudy areas) is feasible and reliable in diagnosing gout and has both face and content validity. Other elemental lesions, including bright aggregates, or other involved anatomical locations, such as ankle recesses, are also frequent, but their usefulness in diagnosing gout is restricted because of the lower reliability. Doppler signs and erosions had good or excellent reliability, but these were excluded because they are not specific for gout. Our study supports the use of US as a complementary test in the diagnosis of gout and for future longitudinal studies on disease course and response to treatment.

References

1. MIKULS T, FARRAR JT, BILKER WB, FERNANDES S, SCHUMACHER HR, SAAG KG: Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 267-72.
2. LAWRENCE RC, HELMICK CG, ARNETT FC et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
3. ZHANG W, DOHERTY M, PASCUAL E et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-11.
4. PEREZ-RUIZ F, CARMONA L, GARCÍA-YÉBENES et al.: An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the GEMA Study. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 349-55.
5. AMER H, SWAN A, DIEPPE P: The utilization of synovial fluid analysis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1060-3.
6. PEREZ-RUIZ F, NAREDO E: Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 128-33.
7. WRIGHT SA, FILIPPUCI E, McVEIGH C et al.: High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 859-64.
8. PEREZ-RUIZ F, DALBETH N, URRESOLA A, DE MIGUEL E, SCHLESINGER N: Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 232-9.
9. THIELE RG, SCHLESINGER N: Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 47: 1116-21.
10. FODOR D, ALBU A, GHERMAN C: Crystal-associated synovitis: ultrasonographic feature and clinical correlation. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008; 10: 99-110.
11. FILIPPUCI E, CIAPETTI A, GRASSI W: Sonographic monitoring of gout. *Reumatismo* 2003; 55: 184-6.

in the knee cartilage. Our work confirms that there is an excellent kappa coefficient (κ) for erosions and Doppler, good results for HCAs and DCSs in the 1stMTP, good results for DCSs in the knees and excellent kappa values for HCAs in patellar tendons. Yet, the most interesting result that has not been previously reported is that the reliability of US gout diagnosis depends not only on the specific, elemental lesion but also on the anatomical site of the lesion, as shown in Tables II and III.

As a last step, our study looked at feasibility. A feasible US test means that it can be applied easily, including constants of time, money and interpretability. In this way, after analysing our results we proposed a short test that, through the examination of only DCSs and HCAs in the knees and 1stMTP joints from at least sixteen joints and six elemental US lesions, we could use to identify specific and reliable gout US elementary lesions in 97% of the studied patients.

Our study design has some limitations. For one, our reliability analysis was calculated from previously obtained pictures rather than from newly acquired images. This process could artificially increase the reliability results; however, performing reliability analyses using five independent rheumatologists with such a high number of elemental lesions and sites in every patient is impractical

because of the time it takes. Another limitation is the variability in the skillfulness of the gout ultrasound readers, which could cause lower reliability; however, such differences in skill can also produce closer-to-expected results if the technique is generally used. In our work, we decided to exclusively explore the lower limbs; we based this decision on our opinion and experience that gout less often affects the upper limbs. Investigations of the use of US to diagnose gout using lesions in the upper limbs would be interesting, but the current examination seems to be enough to properly diagnose patients. Another limitation was that we did not have a control population, thus we could not calculate the accuracy of the proposed US test. However, our aim was not a validity study against the gold standard but rather a useful and feasible short US test with face and content validity in patients with proven gout. Finally, the frequency of lesions could be influenced by the disease stage, disease duration and previous gout treatments; our score seems to be face and aspect validated in gout proven patients with a mean time disease duration of 8.5 years. In the future it would be interesting to assess this short test in early disease, asymptomatic hyperuricaemia or other conditions.

In conclusion, our results show that a six-minute-long US examination of four joints (bilateral knees and the 1st

12. FILIPPUCCI E, GUTIERREZ RIVEROS M, GEORGESCU D, SALAFFI F, GRASSI W: Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 178-81.
13. GRASSI W, MEENAGH G, PASCUAL E, FILIPPUCCI E: "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 197-202.
14. DELLE SEDIE A, RIENTE L, IAGNOCO A *et al.*: Ultrasound imaging for the rheumatologist X. Ultrasound imaging in crystal-related arthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 513-7.
15. RETTENBACHER T, ENNEMOSER S, WEIRICH H *et al.*: Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol* 2008; 18: 621-30.
16. PINEDA C, AMESCUA-GUERRA LM, SOLANO C *et al.*: Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R4.
17. DE MIGUEL E, PUIG JG, CASTILLO C, PEITEADO D, TORRES RJ, MARTÍN-MOLA E: Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: A pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 157-8.
18. FILIPPUCCI E, SCIRE CA, DELLE SEDIE A *et al.*: Ultrasound imaging for the rheumatologist XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 2-5.
19. OTTAVIANI S, ALLARD A, BARDIN T, RICHTTE P: An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 816-21.
20. NALBANT S, COROMINAS H, HSU B, CHEN LX, SCHUMACHER HR, KITUMNUAYPONG T: Ultrasonography for assessment of subcutaneous nodules. *J Rheumatol* 2003; 30: 1191-5.
21. GUTIERREZ M, FILIPPUCCI E, SALAFFI F, GRASSI W: The current role of ultrasound in the assessment of crystal-related arthropathies. *Reumatismo* 2009; 61: 216-21.
22. WAKEFIELD RJ, BALINT PV, SZKUDLAREK M *et al.*: Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-7.
23. WORTMANN RL: The management of gout: it should be crystal clear. *J Rheumatol* 2006; 33: 1921-2.
24. PEREZ-RUIZ F, MARTIN I, CANTELI B: Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol* 2007; 34: 1888-93.

ANEXO 2: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

“Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study”. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):157-8



Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study

Eugenio De Miguel, Juan G Puig, Concepción Castillo, Diana Peiteado, Rosa J Torres and Emilio Martín-Mola

Ann Rheum Dis 2012 71: 157-158 originally published online September 27, 2011

doi: 10.1136/ard.2011.154997

Updated information and services can be found at:
<http://ard.bmj.com/content/71/1/157>

These include:

References

This article cites 10 articles, 3 of which you can access for free at:
<http://ard.bmj.com/content/71/1/157#BIBL>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study

Asymptomatic hyperuricaemia is defined as a serum urate concentration equal to or above 7.0 mg/dl with no symptoms or clinical signs. Most individuals with hyperuricaemia, however, do not develop gouty arthritis. The annual incidence of gout is 0.5% in subjects with uric acid levels from 7.0 to 8.9 mg/dl, rising to 4.9% in those with uric acid levels higher than 9.0 mg/dl.¹ However, only 12% of patients with serum uric acid levels between 7 and 7.9 mg/dl who were followed for 14 years developed gout.² There are no accurate predictors of gout in

this population and, as a consequence, we ignore the patients who may benefit from an early urate-lowering therapy intervention. The aim of this pilot study was to investigate the prevalence of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia and to investigate the accuracy of ultrasound in the diagnosis of gout in this population. For this purpose, the presence of birefringent monosodium urate (MSU) crystals in the synovial fluid was used as a gold standard.

A total of 26 consecutive patients with a sustained serum urate concentration equal to or above 7.0 mg/dl documented at least twice in the last 2 years were included in this study (table 1). All patients denied having previous joint symptoms. A standardised ultrasonography assay was performed in the knees and feet to assess patients for the presence of ultrasound double contour sign (DCS) or hyperechoic cloudy area (HCA). Aspiration was guided by ultrasonography in every patient; the

Letters

Table 1 Clinical characteristics and ultrasonographic findings in 26 patients with asymptomatic hyperuricaemia

Patients (N)	26
Males (N)	24 (92%)
Age (years)	
Mean	56.3±12.2
Range	29–78
Serum urate (mg/dl)	
Mean	8.5±0.7
Range	7.1–9.9
Duration of documented hyperuricaemia (years)	
Mean	6.2±5.8
Range	2–28
Ultrasound lesions (N)	25
Knees	9
First metatarsophalangeal joint	6
Hyperechoic cloudy area	9
Double contour sign	7

N, number of patients.

selected joint was chosen based on the ultrasound presence of a minor quantity of synovial fluid, Doppler signal, DCS or HCA. All microscopic observations were performed in the first 2 h after aspiration and evaluated for the presence of MSU crystals by two experienced, independent observers who were blinded to the ultrasound results. When a discrepancy occurred, a new examination was performed by both observers, and the consensus was accepted.

Ultrasound DCS or HCA was found in 11 out of these 26 patients, and MSU crystals were identified in 9 patients; the ultrasound sensitivity was 100%, specificity was 88.2%, positive predictive value was 81.8%, negative predictive value was 100% and positive-likelihood ratio was 5.5. The κ coefficient for inter-reader ultrasound images was 0.79–0.93.

The European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for gout note that ‘the demonstration of MSU crystals in synovial fluid or tophus aspirates permits a definitive diagnosis of gout’.³ In a previous study, using joint puncture, crystals could be identified in one out of 19 healthy subjects with asymptomatic hyperuricaemia (5%) and in two of nine (22%) hyperuricaemic patients with renal failure.⁴ Our higher prevalence, 9/26 (34.6%), could be a result of the use of ultrasound in the selection of the area of aspiration. The diagnostic validity of ultrasound in gout has been demonstrated^{5–8}; the presence of DCS has a sensitivity of 43% and a specificity of 99%,⁸ and the occurrence of HCA has a sensitivity of 79% and a specificity of 95%.⁵ Two prior studies using ultrasound in asymptomatic hyperuricaemia revealed gout by the presence of suggestive lesions in 25%–34% of patients.^{9–10} The main limitation of both studies was that the presence of MSU crystals was not proven. As far as we know, this is the first study to demonstrate that the presence of DCS and HCA ultrasound findings is associated with MSU crystals in the same joint in

asymptomatic hyperuricaemia and, therefore, that ultrasound could be used for the diagnosis of gout. However, more data are necessary to confirm that ultrasound is a useful tool for the early diagnosis and prevention of structural damage in patients with gout.

Eugenio De Miguel,¹ Juan G Puig,² Concepción Castillo,¹ Diana Peiteado,¹ Rosa J Torres,³ Emilio Martín-Mola¹

¹Division of Rheumatology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

²Division of Internal Medicine, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

³Division of Clinical Biochemistry, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

Correspondence to Eugenio De Miguel, La Paz University Hospital, Rheumatology Unit, P^a de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain; eugenio.demiguel@gmail.com

Acknowledgements We are indebted to the Metabolic Vascular Unit research manager Dña. Carolina Velasco García and to the nursing staff (Inés Narillos and Arantxa Sánchez) for excellent patient care and follow-up.

Funding This study was supported by grants from the National Health Service: Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS, 08/0009), the Red Española de Atención Primaria (2009/70) and RECAVA (RD06/0014/0019).

Competing interest None.

Patient consent Obtained.

Ethics approval This study was conducted according to local regulations and the declaration of Helsinki, and local approval was obtained from the ethical committee and the Institutional Review Board of the Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Accepted 14 August 2011

Published Online First 27 September 2011

Ann Rheum Dis 2012;**71**:157–158. doi:10.1136/ard.2011.154997

REFERENCES

1. **Campion EW**, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987;**82**:421–6.
2. **Langford HG**, Blaufox MD, Borhani NO, *et al*. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med* 1987;**147**:645–9.
3. **Zhang W**, Doherty M, Pascual E, *et al*. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1301–11.
4. **Rouault T**, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum* 1982;**25**:209–12.
5. **Rettenbacher T**, Ennemoser S, Weirich H, *et al*. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol* 2008;**18**:621–30.
6. **Thiele RG**, Schlesinger N. Ultrasonography is a reliable, non-invasive method for diagnosing gout. *Rheumatology* 2007;**46**:1116–21.
7. **Wright SA**, Filippucci E, McVeigh C, *et al*. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:859–64.
8. **Filippucci E**, Riveros MG, Georgescu D, *et al*. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartil* 2009;**17**:178–81.
9. **Pineda C**, Amezcua-Guerra LM, Solano C, *et al*. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011;**13**:R4.
10. **Puig JG**, de Miguel E, Castillo MC, *et al*. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;**27**:592–5.

ANEXO 3: PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

“Reduction but not disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment?” Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, de Miguel E. Clin Exp Rheumatol. 2015 May-Jun;33(3):385-90. Epub 2015 Apr 16.

Reduction but not disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment?

D. Peiteado, A. Villalba, E. Martín-Mola, E. de Miguel

Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Abstract

Objective

We undertook this study to evaluate the responsiveness of Doppler ultrasound (US) to urate lowering therapy (ULT) in gout patients.

Methods

Twenty-four consecutive patients were prospectively included from an outpatient clinic. The patients underwent clinical, and US assessment at baseline and after 6, 12 and 24 months of ULT. The US assessment was made by another rheumatologist blinded to the clinical data. Standardised examinations were performed in four joints (both first metatarso-phalangeals and knees) and the patellar tendons. The Doppler signals were scored. The mean and standard deviation were calculated for each parameter. The comparison between the quantitative values was performed by Student's t-test. Sensitivity to change in the US examinations was assessed by estimating the smallest detectable difference (SDD) in the total Doppler score.

Results

A Doppler signal was detected in 95.8% of the patients at the baseline. A significant parallel improvement in the serum urate level, clinical parameters and in Doppler scores was found at the follow-up assessment. 62% of the patients had achieved a uric concentration level below 6 mg/dl at one year. At two years, persistence of a Doppler signal was found in 72.7% of the patients. The SDD in the Doppler score at 2 years was 1.92, lower than the difference achieved.

Conclusion

The Doppler US findings show significant improvement and responsiveness after ULT in gout patients. The Doppler signal persistence after two years of treatment is marked. This finding introduces a reflection on the accuracy of the current outcome measures and treatments.

Key words

ultrasonography, Doppler ultrasound imaging, gout, drug monitoring

Diana Peiteado, MD
Alejandro Villalba, MD
Emilio Martín-Mola, MD
Eugenio de Miguel, MD

Please address correspondence to:

Diana Peiteado,
Hospital Universitario La Paz,
C/ Paseo de la Castellana 261,
28046 Madrid, Spain.
E-mail: diapeitead@gmail.com

Received on September 19, 2014; accepted
in revised form on January 19, 2015.

© Copyright CLINICAL AND
EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2015.

Introduction

Gout is one of the most common forms of inflammatory arthritis in adult men. There are effective treatments that achieve remission of clinical manifestations in nearly all cases of gout. There are few chronic rheumatic diseases that can go into remission as well as be healed. This is the case with gout, in which uric deposits may disappear and any structural damage and inflammation can be stopped. However, in spite of such possibilities, gout is a considerable source of morbidity and disability (1).

The synovial fluid of patients, even in cases without clinically detectable arthritis, shows low-grade inflammation (2). Such a persistent inflammatory state could be associated with an increased cardiovascular risk as has been shown in other rheumatic diseases (3, 4). Doppler ultrasound (US) detects an increase in flow in the vascular synovium, tendons and other tissues in different conditions in inflammatory arthritis and correlates the flow with inflammatory activity, even in patients with clinical remission (5).

The accepted outcome measures in gout, according to the OMERACT proposals, are serum urate levels, a recurrence of gouty flares, tophus regression, health quality, functional disablement, pain, overall disease activity and joint damage imaging (6). In the last few years, US has been studied as a gout diagnostic tool (7, 8), and only a few studies have examined its usefulness as a monitoring tool, such as for assessing a reduction in tophi size or the disappearance of a double contour after treatment (9, 10).

To the best of our knowledge, there are no analyses of the responsiveness of the Doppler signal as a tool for therapeutic monitoring in gout; though, Doppler might be useful for assessing a response to treatment and for evaluating residual inflammatory activity. The aim of this long-term study was to evaluate the ability and responsiveness of Doppler US to monitor the response to urate lowering therapy (ULT) of patients with chronic gout.

Patients and methods

Study population

A total of 37 consecutive gout patients with at least one symptomatic acute

attack in the three months prior to the basal visit were included in this longitudinal 2-year study. A definitive diagnosis was confirmed by the presence of monosodium urate crystals in aspirates from symptomatic joints using polarising light microscopy. Patients without microscopic confirmation or patients with other rheumatic diseases were excluded. Prior to their inclusion, the patients provided informed consent for participation, and local approval was obtained from the ethics committee and institutional review board of our hospital.

The patients underwent clinical assessment and ultrasound evaluation (on the same day) at baseline, 6 months, 12 months and 24 months. The demographic, clinical and laboratory characteristics of each patient were recorded. The patient global assessment of disease activity (PGA) was measured by a visual analogue scale range 0–100. The treatment was adjusted at each visit to achieve adequate clinical control.

Ultrasonographic examinations

The US examinations were performed by a second rheumatologist within 2 hours of each clinical evaluation. This rheumatologist was unaware of the clinical and laboratory findings and was not involved in the treatment decisions. The assessment was completed using Logiq 9 equipment (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with a 9–14 MHz probe for the grey scale and a 5–7.5 MHz probe for Doppler. The studies were performed by scanning across the joints and moving the probe from the medial to lateral aspect and from the proximal to distal aspect. The assessment included the Doppler signal in the following four joints: both first metatarsophalangeal (1st MTP) joints and both knees (medial and lateral recesses) and in the patellar tendons (PAT). The PRF was 0.4 kHz and the Doppler gain was adjusted to a level just below its disappearance under the bony cortex. The absence or presence of a Doppler signal was considered for the analysis, and also a score was calculated for each region. The score range was from 0 to 6 (0= without Doppler in right or left side; 6= Doppler signal 3 in left and right side). We calculated a global

Competing interests: none declared.

score for each patient. The baseline reliability analysis in this cohort of patients was previously reported (11).

Statistical analysis

The mean and standard deviation or the median with interquartile range was used to describe the demographic characteristics of the patients and the ultrasonographic features of the group in consecutive visits. The comparison between the quantitative values on successive visits was performed with Student's *t*-test for paired samples and the McNemar test for qualitative values. In statistical terms, the smallest detectable change (SDC) shows which changes fall outside the measurement error of the health status measurement (based on the internal or test-retest reliability in stable persons). We calculated the SDC for the total Doppler score according to the following formula: $SDC = 1.96 * \sqrt{2} * SEM$.

Results

Thirty-seven consecutive gout patients were prospectively recruited in the outpatient clinic as follows: 29 had crystal-proven gout and were included in the study (in 8 patients we tried unsuccessfully to obtain synovial fluid). Five patients were lost during follow-up. We analysed 24 gout patients, 23 (95.8%) of whom were men, with a mean age of 60.8 years (± 11 years). The median disease duration was 10.3 years (IQR: 2–15). At baseline, 10 patients (42%) were treated with allopurinol, 17 patients (71%) were treated with colchicine, and 12 patients (50%) were treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). At the last visit, 17 patients (71%) were treated with allopurinol and 4 (16.6%) with a combination of allopurinol plus benzbromarone. The remaining percentage of patients without ULT is because of the lack of therapeutic compliance. Additionally, at the last visit, 3 patients were still treated with NSAIDs and 14 with prophylactic colchicine.

Forty-two percent and 62% of the patients achieved a blood uric concentration level of < 6 mg/dl at six months and after 12 months, respectively. Similarly, the number of flares, the serum urate

Table I. Clinical and laboratory parameters at the baseline and follow-up assessments, expressed by the mean \pm standard deviation or the median and interquartile range (IQR) value.

	Baseline	6 months	12 months	24 months
PGA (0–100 mm)	24.08 \pm 19.5	16.2 \pm 13.9	16.05 \pm 14.8	9.14 \pm 8.35*
SJC	1 (0, 1)	0 (0, 1)*	0 (0, 0.5)*	0 (0, 0.25)*
TJC	1 (0, 2.75)	0 (0, 0.75)*	0 (0, 0.5)*	0 (0, 0)***
ESR mm/h (IQR)	14.24 \pm 15.85	9.29 \pm 8.48	7.47 \pm 6.17	8.47 \pm 7.5
CRP (mg/dl)	10.66 \pm 19.3	2.97 \pm 2.39	2.88 \pm 2.02	5.83 \pm 10.4
Serum urate (mg/dl)	8.87 \pm 1.85	6.5 \pm 1.40***	5.89 \pm 0.97***	5.33 \pm 1.36***
Patients with urate < 6 mg/dl (%)	0	10 (42%)*	13 (62%)*	13 (62%)*
Gout flares [†]	1	0.58	0.38***	0.41**

PGA: Patient global assessment of disease activity; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; [†]Gout flares since previous visits. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Table II. PDUS parameters at the baseline and follow-up assessments, expressed by the mean \pm standard deviation or the median and interquartile range (IQR) value.

	Baseline	6 months	12 months	24 months
Doppler score 1 st MTP	1.63 \pm 1.69	1.08 \pm 1.38	0.5 \pm 0.96***	0.24 \pm 0.62***
% 1 st MTP with Doppler signal	52%	35.4%	18.7%**	14.6%**
Doppler score PAT	0.52 \pm 0.79	0.33 \pm 0.7	0.38 \pm 0.82	0.09 \pm 0.3*
% PAT with Doppler signal	21%	15.2%	15.2%	4.3%*
Doppler score Knee	2.25 \pm 1.29	2.13 \pm 1.46	1.71 \pm 1.3	1.2 \pm 1.15**
% Knee with Doppler signal	76%	67.3%	63%	36.9%***
Doppler score Global	4.38 \pm 2.39	3.46 \pm 2.47	2.54 \pm 2.1***	1.55 \pm 1.54***
Number of regions with Doppler	2.92 \pm 1.24	2.29 \pm 1.55	1.88 \pm 1.48**	1.18 \pm 1.1***
% Patients with Doppler	95.8%	83.3%	91%	72.7%*

PAT: patellar tendon. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

level, the PGA, SJC and TJC showed a significant and progressive decrease at the follow-up. The laboratory inflammatory markers such as ESR and CRP decreased in the successive visits, without achieving statistical significance (Table I).

Regarding the ultrasonographic parameters in the first visit, a Doppler signal was found in 50% of the total scanned regions in all the patients, and 95.8% of the patients had a Doppler signal in at least one scanned area. We found a Doppler signal in 52% of the 1st MTPs (66.7% of the patients had a Doppler signal in at least one 1st MTP), 76% of the examined knees had a Doppler signal (87.5% of the patients), and 21 of the examined patellar tendons had a Doppler signal (37.5% of patients) (Table II).

The Doppler global score and the number of regions with a Doppler signal significantly decreased at one and two years, and if we evaluate the evolution

of the Doppler signal according to the different locations, the MTP joint appears more sensitive to change (Table II, Fig. 1). Persistence of the Doppler signal at two years was observed in a high percentage of patients (72%). This finding occurred, despite appropriate clinical controls: 62% of the patients had a uric concentration below 6 mg/dl, it was observed a significant decrease in levels of uric acid from 6 months, and a decrease in the percentage of patients with gout flares. No significant correlation between uricemia and the laboratory or PDUS parameters could be found. In an analysis of the patients achieving a serum urate level below 6 mg/dl during the follow up, two patients, one patient, and four patients did not have a Doppler signal at six months, 12 months and 24 months, respectively. In this group of patients with a serum urate level below 6 mg/dl, one patient had a flare at the first visit, one patient had a flare at the second visit (six months and

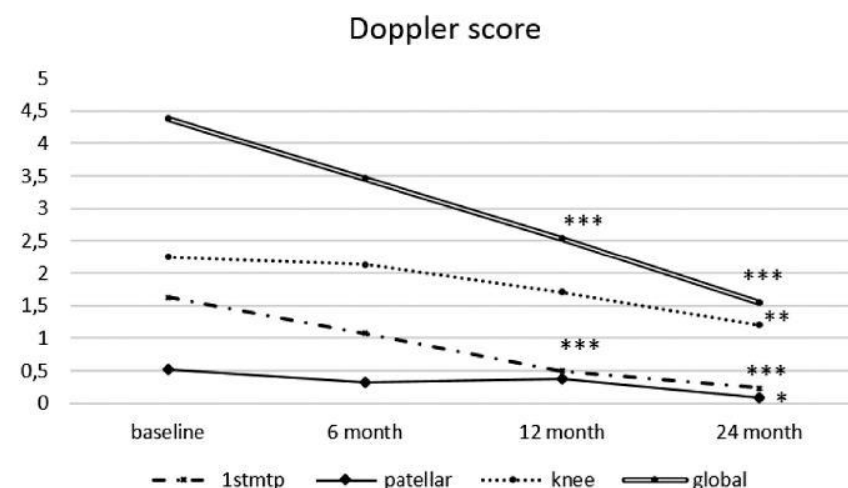


Fig. 1. Doppler score at different location (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

12 months), and 2 patients had a flare at 24 months.

The significant decrease in the Doppler scores during the study is shown in Table II and Figure 1. To analyse whether that difference was independent of chance or measurement error, the minimum detectable change (SDC) was

calculated. The analysis showed that at 2 years, the SDC for the Doppler score was 1.92, lower than the difference achieved between the baseline score and the two-year score (2.83).

The representative images of the PDUS changes at the different locations are shown in Figure 2.

Discussion

The accuracy of US in the diagnosis of gout is supported by previous studies. The following US features have demonstrated diagnosis validity: the double contour sign and the hyperechoic cloudy area in synovial joints with a sensitivity-specificity of 43.7%–99%, and 79%–95% (12), respectively. Additionally, two studies have shown the disappearance of these specific US features after ULT (9, 10). Regarding the Doppler signal, US studies in gout have revealed findings of synovitis in acute gout and a Doppler signal in the synovial fluid, around the tophi or within the erosions in chronic gout (12). A Doppler signal has been observed in symptomatic and asymptomatic joints in patients with gout and in patients with asymptomatic hyperuricemia and characteristic ultrasound urate deposits (13). This finding is in agreement with the presence of low-grade inflammation in the synovial fluid of gout patients during asymptomatic periods (2). In

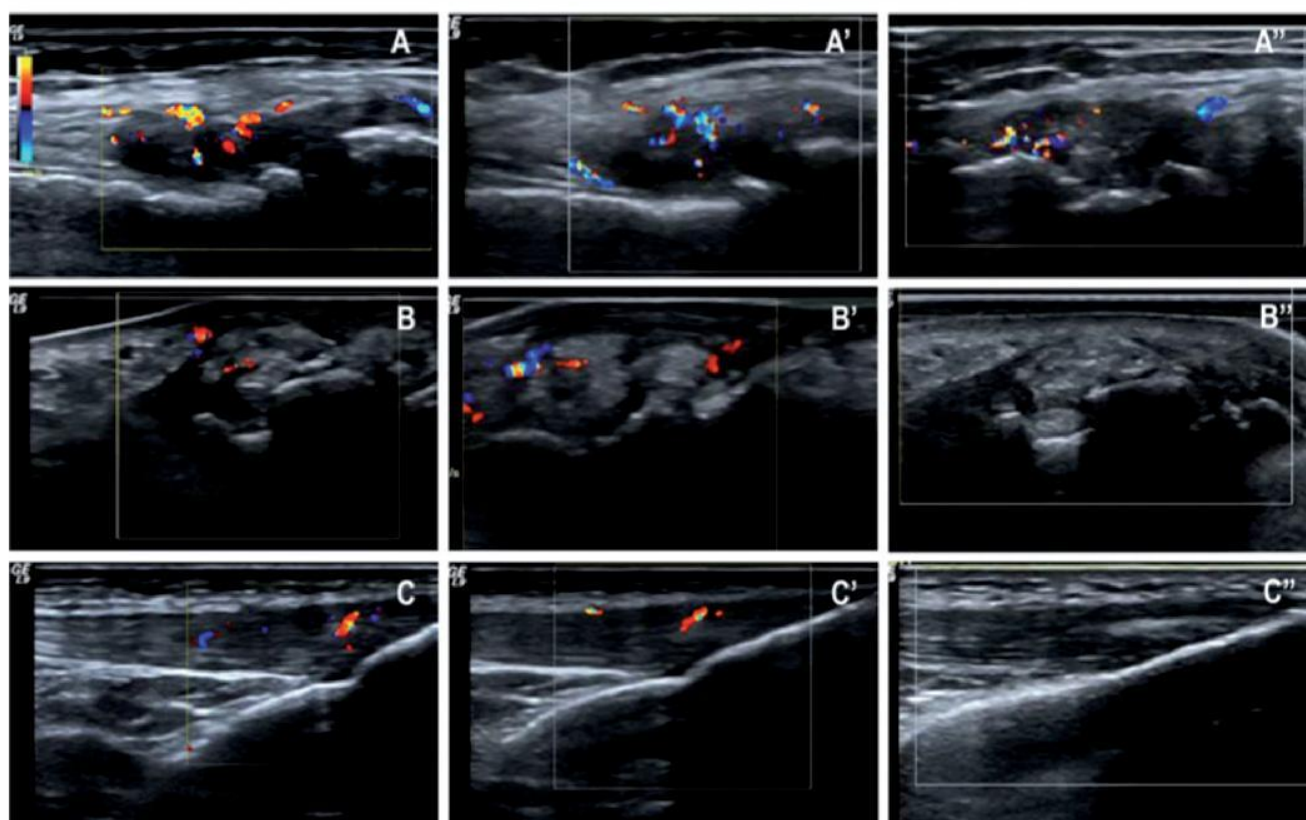


Fig. 2. The Doppler signal at baseline, 12 (') and 24 months (''). A. Hyperechoic cloudy area and the Doppler signal at the lateral recess of the knee. B. Hyperechoic cloudy area, erosion and the Doppler signal at the 1st MTP (longitudinal) C. Doppler signal and hyperechoic aggregate at the patellar tendon (longitudinal).

other inflammatory arthritis conditions, a Doppler signal has been shown to be a sensitive method to identify inflammation, even on the subclinical level, and to predict future structural damage (5). We studied the responsiveness of Doppler ultrasonography in response to hypouricemic treatment in patients with gout. Our hypothesis was that if patients achieved acceptable outcomes, such as a serum uric acid level below 6 mg/dl, the Doppler signal should disappear or decrease. Regarding this aspect, we found no previous studies, except one monitoring case in which the Doppler signal disappeared after treatment (14). To the best of our knowledge, this study is the first to systematically evaluate the Doppler signal evolution in chronic gout at the patient level.

In this work, a Doppler signal was detected in 95.8% of the patients at the baseline examination. Similar results were observed in other publications (12, 15). Regionally, 52% of the MTFs had inflammatory activity determined by Doppler, which is a slightly higher percentage than that in other references (15). In contrast to the study of Filipucci (16), our work detects a baseline Doppler in most of the knees, which could be because of a different assessment location (we explore the medial and lateral para-patellar recesses) or by clinical differences between the patients.

During the two years of our study, we could observe improvement in most of the clinical and laboratory parameters after starting treatment, as well as in the number of flares (Table I). A significant response in the global Doppler score, with a higher than minimal detectable change, was observed (Table II); no significant correlation with the serum urate level or laboratory parameters could be observed, most likely because of an insufficient number of patients. A Doppler signal at two years persists in a high percentage of the patients (72.7%), despite an obvious clinical improvement, with 62% of the patients achieving a uric concentration below 6 mg/dl, adequate symptom control and a significant improvement in the Doppler score. This finding could indicate the presence of persistent subclinical activity

and is in accordance with the presence of a Doppler signal in asymptomatic gout patients or in asymptomatic hyperuricemia patients (13); these results are also in agreement with data of synovitis observed by magnetic resonance (3). This finding could be supported by the hypothesis of a pathogenic granulomatous basis for gout (17), which would require resolution of uric acid deposits for the disappearance of a Doppler signal. Knowledge of new emerging issues is necessary, and ultrasound technology could facilitate our understanding of the disease, resulting in new reflections on the accuracy of current outcome measures and therapeutic uses. Evidence-based recommendations for gout management suggest that maintaining an SUA below the saturation point for monosodium urate crystals (6 mg/dl–360 mmol/l) is appropriate for promoting crystal dissolution. Recently published American College of Rheumatology guidelines (18) affirm that 5 mg/dl might be appropriate in some patients to strongly improve the signs and symptoms of gout. Our results most likely support this lower level because most patients did not achieve the disappearance of the Doppler signal. A pertinent question is whether reducing the recommended uric acid level has relevance for patients, because patients with gout have a higher independent risk for coronary heart disease and increased mortality, which could be related to clinical and subclinical gout-associated inflammation. This question should be answered in future studies.

One problem with introducing a Doppler signal as an outcome measure in clinical practice and clinical trials is its feasibility. To solve this problem, we used a short assessment of four joints and two tendons. These locations were more valid for the detection of ultrasonographic gout findings, according to preliminary study results (11). The inter-reader reliability analysis of the Doppler signal was previously studied in each of the examined regions with good or excellent Kappa coefficients: 0.958, 0.790, and 0.860 for the 1st MTP, knee and PAT, respectively (11).

Some limitations of our study should be noted. The number of patients was low.

A larger cohort would be necessary to correlate the clinical and ultrasonography results. Another limitation is that this study was conducted in accordance with daily clinical practice; therefore, the patients were treated with different hypouricemic agents, colchicine and NSAIDs, at various dosage levels during the study. These differences in treatment might introduce bias into the study; however, the results are closer to normal clinical practice.

We found a significant improvement in the US Doppler signal scores in parallel with changes in the clinical and laboratory indices of disease activity throughout the follow-up period, which indicates the construct validity of the Doppler signal as an outcome in patients with gout. Sensitivity to change and responsiveness was shown to be valid for monitoring gout with an SDC below the observed level. The persistence of the Doppler signal, despite the clinical improvement, makes us reflect on the limitations in the accuracy of the current outcome measures in gout. Whether to include ultrasound as an outcome in gout treatment is to be considered in further studies.

References

1. RICHETTE P, CLERSON P, PÉRISIN L, FLIPO RM, BARDIN T: Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 142-7.
2. PASCUAL E: Persistence of monosodium urate crystals and low grade inflammation, in the synovial fluid of untreated gout. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 141-5.
3. PASCUAL E, ANDRÉS M, VELA P: Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 635-7.
4. LOTTMAN K, CHEN X, SCHÄDLICH PK: Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 195-203.
5. TEN CATE DF, LUIJME JJ, SWEN N *et al.*: Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis - a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R4.
6. TAYLOR WJ, SCHUMACHER HR JR, BARAF HS *et al.*: A modified Delphi exercise to determine the extent of consensus with OMERACT outcome domains for studies of acute and chronic gout. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 888-91.
7. FILIPPUCI E, DI GESO L, GIROLIMETTI R, GRASSI W: Ultrasound in crystal-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 80): S42-7.
8. OTTAVIANI S, RICHETTE P, ALLARD A, ORAJ,

- BARDIN T: Ultrasonography in gout: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 499-504.
9. PEREZ-RUIZ F, MARTIN I, CANTELI B: Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol* 2007; 34: 1888-93.
10. THIELE RG, SCHLESINGER N: Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int* 2010; 30: 495-503.
11. PEITEADO D, DE MIGUEL E, VILLALBA A, ORDÓÑEZ MC, CASTILLO C, MARTÍN-MOLA E: Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 830-7.
12. CHOWALLOOR PV, KEEN HI: A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 638-45.
13. DE MIGUEL E, PUIG JG, CASTILLO C, PEITEADO D, TORRES RJ, MARTÍN-MOLA E: Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 157-8.
14. FILIPPUCCI E, CIAPETTI A, GRASSI W: Sonographic monitoring of gout. *Reumatismo* 2003; 55: 184-6.
15. WRIGHT SA, FILIPPUCCI E, McVEIGH C *et al.*: High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 859-64.
16. FILIPPUCCI E, SCIRE CA, DELLE SEDIE A *et al.*: Ultrasound imaging for the rheumatologist XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 2-5.
17. DALBETH N, POOL B, GAMBLE GD *et al.*: Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1549-56.
18. KHANNA D, FITZGERALD JD, KHANNA PP *et al.*: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431-46.